UNIVERSIDADE DO ESTADO DO PARÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOLOGIA PARASITÁRIA NA AMAZÔNIA

TAIANA MOITA KOURY ALVES

ASSOCIAÇÃO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA DIALÍTICA E HEPATITE C, PARÁ, AMAZÔNIA, BRASIL: ANÁLISE ESPACIAL E EPIDEMIOLÓGICA

BELÉM-PA
2024

TAIANA MOITA KOURY ALVES

ASSOCIAÇÃO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA DIALÍTICA E HEPATITE C, PARÁ, AMAZÔNIA, BRASIL: ANÁLISE ESPACIAL E EPIDEMIOLÓGICA

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biologia Parasitária na Amazônia, do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, da Universidade do Estado do Pará, como requisito para a obtenção do título de Doutora em Biologia Parasitária na Amazônia.

Orientador: Prof. Dr. Nelson Veiga Gonçalves

Coorientadora: Profa. Dra. Claudia do Socorro Carvalho Miranda

Linha de Pesquisa 03: Epidemiologia de Microrganismos e Parasitos

BELÉM-PA
2024

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com ISBD
Sistema de Bibliotecas da Universidade do Estado do Pará

A474d Alves, Taiana Moita Koury

Associação da doença renal crônica dialítica e Hepatite C, Pará, Amazônia, Brasil: análise espacial e epidemiológica / Taiana Moita Koury Alves. — Belém-PA: UEPA, 2024.

76 f.

Orientador: Prof. Dr. Nelson Veiga Gonçalves

Tese (Doutorado em Biologia Parasitária na Amazônia) - Universidade do Estado do Pará, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Biologia Parasitária na Amazônia, Belém, 2024.

1. Hepatite C. 2. Doença renal crônica. 3. Hemodiálise. 4. Epidemiologia. I. Gonçalves, Nelson Veiga, orient. II. Universidade do Estado do Pará. III. Título.

CDD 22.ed. 616.3623

Rita Almeida / CRB-2 1086

TAIANA MOITA KOURY ALVES

ASSOCIAÇÃO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA DIALÍTICA E HEPATITE C, PARÁ, AMAZÔNIA, BRASIL: ANÁLISE ESPACIAL E EPIDEMIOLÓGICA

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biologia Parasitária na Amazônia, do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, da Universidade do Estado do Pará, como requisito para a obtenção do título de Doutora em Biologia Parasitária na Amazônia.

Orientador: Prof. Dr. Nelson Veiga Gonçalves

Coorientadora: Profa. Dra. Claudia do Socorro Carvalho Miranda

Linha de Pesquisa 03: Epidemiologia de Microrganismos e Parasitos

Data de aprovação:___/_____/_____

Conceito:

Banca Examinadora

_____
Prof. Dr. Nelson Veiga Gonçalves – Orientador – UEPA

_____
Profª. Drª Karla Valéria Batista Lima – Membro titular - UEPA

_____
Prof. Dr. Smayk Barbosa Sousa – Membro titular - UEPA

_____
Profª. Drª. Vera Regina da Cunha Menezes Palácios – Membro titular - UEPA

_____
Prof. Dr. Pedro Paulo Freire Piani – Membro externo - UFPA

Dedico esta tese de pesquisa ao meu filho, Matias, o qual é propósito de Deus em minha vida.

AGRADECIMENTOS

Aos estimados Profs. Drs. Nelson Veiga e Claudia Miranda, pela acuidade científica e vocação no compartilhamento do saber.

Aos membros do Laboratório de Epidemiologia e Geoprocessamento da Amazônia-EPIGEO/DSCM/CCBS/UEPA, pelas valiosas contribuições acerca deste estudo.

Nada pode ser intelectualmente um problema se não tiver sido, em primeiro lugar, um problema da vida prática (MINAYO, 2002, p. 17).

RESUMO

A Doença Renal Crônica Terminal (DRCT) e a Hepatite C são grandes problemas de saúde pública no Brasil, relacionados a fragilidades nas políticas de saúde sensíveis a atenção primária à saúde e vigilância epidemiológica e condições socioeconômicas dos municípios paraenses. A associação dessas doenças desdobra em pior prognóstico aos pacientes como, por exemplo, maior risco de morte por doenças cardiovasculares. Assim, este trabalho teve por objetivo analisar a distribuição espacial da associação da Hepatite C/DRCT e seus fatores de risco, associada a variáveis socioeconômicas e de políticas públicas, no estado do Pará, no período de 2021 a 2023. Este estudo descritivo, transversal e ecológico utilizou dados secundários da Secretaria Municipal de Saúde de Belém, Secretaria Estadual de Saúde do Pará, Fundação Amazônia de Amparo a Estudos e Pesquisas, Ministério da Saúde e Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Foram realizadas análises estatísticas descritivas e espaciais, utilizando os softwares Bioestat 5.4 e ArcGIS 10.5.1. Foram analisados 82 casos da associação em questão, sendo sexo masculino em idade economicamente ativa o mais acometido. Considerando o IDHM-Médio e cobertura da Atenção Primária à Saúde (APS) nas 13 Regionais de Saúde (RS) do estado, foi encontrada na 1ª RS a ocorrência de casos e IDHM- Médio muito alto com cobertura da APS baixa, em contraste nas 7ª, 8ª e 13ª RS foi observada a ausência de registros da Hepatite C/DRCT, associada ao IDHM-Médio e à cobertura de APS muito baixas podendo indicar um provável silêncio epidemiológico nestas regionais. O fluxo dos pacientes em busca do tratamento especializado seguiu um padrão de convergência para 1ª RS, todavia notou-se um movimento de descentralização dos serviços de diálise no estado do Pará, a partir dos Hospitais Regionais, levando os pacientes da 5ª, 9ª, 10ª, 11ª e 12ª RS utilizarem os serviços de saúde oferecidos nas próprias regiões de saúde em que residem. Foi identificado ainda na 1ª RS, um cenário epidemiológico com especificidades associadas ao grande número de casos da associação estudada (51), sendo feita uma análise mais detalhada apresentando perfil clínico-epidemiológico de indivíduos do sexo masculino, adulto, baixa escolaridade e renda, com causa primária para DRCT a HAS e/ou DM, com fator de risco para HCV a transfusão de hemoderivados e tempo de diálise em torno de 5 anos. No tocante à distribuição espacial do fluxo de casos da associação nos municípios que compõem a RS de Belém, foi observado que uma minoria de pacientes realiza tratamento dialítico em seus próprios municípios de moradia, havendo desta forma, um grande movimento de deslocamento dos usuários SUS de Ananindeua e Marituba, via TFD, à capital. Esta pesquisa contribuiu para criar e atualizar a memória epidemiológica desta associação e de seus impactos sobre a sociedade, possibilitando a geração de insumos informacionais para processos de tomada de decisão relacionada à ocorrência da infecção pelo vírus HCV na população dialítica nos municípios paraenses, através do planejamento de políticas públicas por parte de gestores, legisladores e a própria sociedade civil organizada.

Palavras-chaves: Hepatite C, Doença Renal Crônica Terminal, Hemodiálise, Análise espacial, Epidemiologia.

ABSTRACT

Chronic Kidney Disease (CKD) and Hepatitis C represent significant public health issues in Brazil, linked to weaknesses in health policies that are sensitive to primary health care and epidemiological surveillance, as well as the socioeconomic conditions of municipalities in the state of Pará. The association of these diseases results in poorer prognoses for patients, such as an increased risk of mortality from cardiovascular diseases. Therefore, this study aimed to analyze the spatial distribution of the association between Hepatitis C and CKD, along with their risk factors, in relation to socioeconomic variables and public policy, in the state of Pará from 2021 to 2023. This descriptive, cross-sectional, and ecological study utilized secondary data from the Municipal Health Secretariat of Belém, the State Health Secretariat of Pará, the Amazon Foundation for Research and Studies, the Ministry of Health, and the Brazilian Institute of Geography and Statistics. Descriptive and spatial statistical analyses were conducted using Bioestat 5.4 and ArcGIS 10.5.1 software. A total of 82 cases of the association in question were analyzed, with a higher prevalence observed among economically active males. Considering the Average Human Development Index (AHDI) and primary health care coverage across the 13 health regions of the state, cases were identified in the 1st health region, which had a very high AHDI and low primary health care coverage. In contrast, the 7th, 8th, and 13th Health Regions showed no recorded cases of Hepatitis C/CKD, associated with very low AHDI and primary health care coverage, which may indicate a potential epidemiological silence in these regions. The flow of patients seeking specialized treatment followed a convergence pattern toward the 1st Health Region; however, a movement toward the decentralization of dialysis services in the state of Pará was observed. This shift allowed patients from the 5th, 9th, 10th, 11th, and 12th Health Regions to utilize health services available in their respective regions. Additionally, in the 1st Health Region, a specific epidemiological scenario was identified, characterized by a high number of cases of the studied association (51). A detailed analysis revealed a clinical-epidemiological profile of predominantly male adults with low educational attainment and income, with hypertension (HTN) and/or diabetes mellitus (DM) as primary causes of CKD. Risk factors for Hepatitis C included blood transfusions and an average dialysis duration of approximately five years. Regarding the spatial distribution of the flow of cases in the municipalities that comprise the Belém health region, it was noted that a minority of patients receive dialysis treatment in their own municipalities, resulting in significant movement of SUS users from Ananindeua and Marituba to the capital via the Treatment of Distances (TFD) program. This research contributed to the creation and updating of the epidemiological memory of this association and its impacts on society, facilitating the generation of informational resources for decision-making processes related to the occurrence of Hepatitis C virus (HCV) infection in the dialysis population in Pará municipalities. It aims to inform the planning of public policies by managers, legislators, and organized civil society.

Keywords: Hepatitis C; Chronic Kidney Disease; Hemodialyses, Spatial analysis, Epidemiology.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Fluxograma para avaliação da DRCT 19
Figura 2 - Procedimento de hemodiálise, em que uma máquina filtra e limpa o sangue, fazendo parte do trabalho que o rim doente não pode fazer 23
Figura 3 - Vírus da Hepatite C com 50 nm de diâmetro 29
Figura 4 - Representação da glicoproteína codificada do genoma do vírus da hepatite C 30
Figura 5 - Ciclo de vida do HCV 32
Figura 6 - Árvore filogenética do genoma completo do VHC, representando os 6 genótipos (1 a 6) e seus subtipos (representados pelas letras) 34
Figura 7 - Lipoviropartículas do vírus da Hepatite C (LVP) 35
Figura 8 - Distribuição espacial das Regionais de Saúde do Estado do Pará 44
Figura 9 - Distribuição da associação da Hepatite C/DRCT relacionada ao IDHM-Médio e à cobertura da Atenção Primária à Saúde, por Regional de Saúde do estado do Pará (2021 a 2023) 49
Figura 10 - Distribuição espacial do fluxo dos casos da associação da Hepatite/DRCT, no estado do Pará, por Regional de Saúde, de 2021 a 2023 52
Figura 11 - Distribuição espacial do fluxo dos casos da associação da Hepatite C/DRCT, na 1ª RS, de 2021 a 2023 59

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Perfil epidemiológico dos casos da associação da Hepatite C/DRCT, na 1ª RS, de 2021 a 2023 55

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACR	Relação albumina/creatina
ADA	American Diabetes Association
ALT	5 Alanina Aminotransferase
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
Apo-B	Apolipoproteína B
Apo-CIII	Apolipoproteína CIII
Apo-E	Apolipoproteína E
APS	Atenção Primária à Saúde
ARFP	Proteína de Quadro de Leitura Alternativa
ARN	Ácido Ribonucleico
BDGEO	Banco de Dados Geográficos
CAAE	Certificado de Apresentação de Apreciação Ética
CBD	Censo Brasileiro de Diálise
CCBS	Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CEAF	Componente Especializado da Assistência Farmacêutica
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CNS	Conselho Nacional de Saúde
DAA	Antivirais de Ação Direta
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DRC	Doença Renal Crônica
DRCT	Doença Renal Crônica Terminal
DSCM	Departamento de Saúde Comunitária
EPI	Equipamento de Proteção Individual
EPIGEO	Laboratório de Epidemiologia e Geoprocessamento da Amazônia
FAPESPA	Fundação Amazônia de Amparo a Estudos e Pesquisas
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HBV	Vírus da Hepatite B
HCV	Vírus da Hepatite C
HD	Hemodiálise
HDL	Lipoproteína de Alta Densidade
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HVR	Regiões Hipervariáveis
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IDHM-Médio	Índice de Desenvolvimento Humano Municipal Médio
IMC	Índice de Massa Corporal
INSS	Instituto Nacional do Seguro Social
IRES	Sítio Interno de Entrada do Ribossomo
LD	Lipídicas Intracelulares
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LVP	Lipoviropartículas
MDRD	Modificação da Dieta em Doença Renal
MS	Ministério da Saúde

MTP	Proteína Microssomal de Transferência de Triglicérides
NS2	Proteína não-estrutural 2
NS3	Proteína não-estrutural 3
NS4A	Proteína não-estrutural 4A
NS4B	Proteína não-estrutural 4B
NS5A	Proteína não-estrutural 5A
NS5B	Proteína não-estrutural 5B
OMS	Organização Mundial da Saúde
ORF	Matriz de Leitura Aberta
PA	Pressão Arterial
PCDT	Protocolo Clínico e as Diretrizes Terapêuticas
PVHA	Pessoas Vivendo com HIV/Aids
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RE	Retículo endoplasmático
RNA	Ácido ribonucleico
RNT	Regiões Não Traduzidas
RS	Regional de Saúde
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
SBH	Sociedade Brasileira de Hepatologia
SBN	Sociedade Brasileira de Nefrologia
SESMA	Secretaria Municipal de Saúde de Belém
SESPA	Secretaria Estadual de Saúde do Estado do Pará
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SUS	Sistema Único de Saúde
TCUD	Termo de Compromisso de Utilização de Dados
TFD	Tratamento Fora de Domicílio
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
TRS	Terapia Renal Substitutiva
UEPA	Universidade do Estado do Pará
VHC	Vírus da hepatite C
VLDL	Lipoproteína de muito baixa densidade

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 15
2. REFERENCIAL TEÓRICO 18
2.1. Doença Renal Crônica Terminal 18
2.2. Diabetes Mellitus tipo 2 24
2.3. Hipertensão Arterial Sistêmica 25
2.4. O Vírus da Hepatite C 26
2.5. Epidemiologia, transmissão, diagnóstico e prevenção do HCV 37
2.6. Doença Renal Crônica Terminal e vírus da Hepatite C 39
2.7. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde 41
2.8. Desafios do tratamento da Hepatite C no paciente DRCT 42
3. OBJETIVOS 43
3.1. Objetivo geral 43
3.2. Objetivos específicos 43
4. METODOLOGIA 44
5. RESULTADOS E DISCUSSÕES 47
5.1. Análise do perfil epidemiológico da associação Hepatite C/DRCT no Pará 47
5.2. Distribuição espacial dos casos da associação Hepatite C/DRCT e sua relação com fatores socioeconômicos e de políticas públicas em saúde, no estado do Pará 48
5.3. Distribuição espacial dos casos da associação Hepatite C/DRCT, através do mapa de fluxo, no estado do Pará 52
5.4. Análise do perfil epidemiológico da associação Hepatite C/DRCT na 1ª RS 54
5.5. Análise da distribuição espacial, através do mapa de fluxo, da associação Hepatite C/DRCT na 1ª RS 58
6. CONCLUSÃO 60
REFERÊNCIAS 61
APÊNDICE A – PROTOCOLO DE PESQUISA 69
APÊNDICE B – TERMO DE COMPROMISSO DE UTILIZAÇÃO DE DADOS 70
ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP 72
ANEXO B – TERMO DE ANUÊNCIA INSTITUCIONAL 74
ANEXO C – AUTORIZAÇÃO PARA COLETA DE DADOS 75

1. INTRODUÇÃO

A hepatite C, cujo agente etiológico é o vírus HCV, é uma doença infecciosa e crônica que raramente apresenta sintomas podendo evoluir para cirrose hepática e carcinoma hepatocelular, sendo uma das principais indicações de transplante de fígado no mundo (Brasil, 2014). A transmissão do HCV ocorre principalmente por via parenteral por meio do compartilhamento de seringas e agulhas entre usuários de drogas injetáveis, das transfusões sanguíneas, dos procedimentos médicos invasivos e de forma menos expressiva do comportamento sexual de risco (Duarte *et al.,* 2021). No mundo, a infecção crônica pelo HCV acometeu cerca de 58 milhões de pessoas em 2019, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS, 2022).

No Brasil, segundo o Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais, no período de 2000 a 2021 foram notificados 279.872 casos confirmados de hepatite C, dos quais 3,6% ocorreram na região Norte (Matos; Zöllner, 2022). A infecção pelo HCV ocorre com grande expressividade em pacientes com Doença Renal Crônica Terminal (DRCT), que é caracterizada principalmente pela redução da taxa de filtração glomerular para menor que 15ml/mim, que realizam hemodiálise (HD) e está associada a quadros adversos de condição de saúde, como maior risco de morte por doenças cardiovasculares (Kalantar-zadeh; McAllister; Miller, 2005). Assim sendo, o Censo de Diálise da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) estimou que 2,5% dos pacientes com DRCT no ano de 2022 apresentaram sorologia positiva para o HCV, aproximadamente 4000 doentes (Nerbass *et al.*, 2022).

Ainda de acordo com dados da SBN, em artigo de revisão publicado em 2019 com a colaboração da Sociedade Brasileira de Hepatologia (SBH), a infecção pelo HCV em pacientes dialíticos pode ocorrer naqueles que dividem o mesmo ambiente e não necessariamente a mesma máquina de hemodiálise, o que evidencia a possibilidade de transmissão pelos profissionais de saúde, por meio da quebra de protocolos de controle de infecção como lavagem das mãos inadequada, não utilização de Equipamentos de Proteção Individual (EPIs) e preparo de medicação em local contaminado, tanto nos serviços ofertados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) como por estabelecimentos privados, conforme observado em diversos estudos realizados no território nacional (Constancio *et al.,* 2019).

Nesse cenário, vários são os fatores de risco de soroconversão para hepatite C em pacientes dialíticos, como: procedimentos vasculares frequentes, hemotransfusões, forma de diálise (hemodiálise ou peritoneal), tempo de tratamento hemodialítico e a própria circulação do vírus em cada unidade, admitindo-se a possibilidade de ocorrer a infecção dentro das

próprias salas de hemodiálise, representando ainda risco ocupacional aos trabalhadores da saúde (Di Napoli *et al*., 2006).

O diagnóstico da hepatite C é dificultado pelo quadro clínico inespecífico desta doença, sendo em muitas ocasiões assintomático, pelos níveis normais ou do aumento discreto da 5 alanina aminotransferase (ALT) em grande parte dos pacientes com a mesma, além da sorologia falso-negativa e pela baixa viremia observada nestes pacientes (Côco *et al.,* 2022).

Por não existir vacina, a prevenção e o tratamento da Hepatite C constituem as bases da política de saúde pública para eliminar o HCV. O Protocolo Clínico e as Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para essa doença e as suas possíveis relações de coinfecções, aprovado pela Portaria nº 84 de 19 de dezembro de 2018 orienta como deve ocorrer a sua assistência. Entretanto, no primeiro semestre de 2020, apenas 211 solicitações de tratamentos foram feitas pelos estados ao Ministério da Saúde (MS), que corresponde a menos de 10% da população estimada portadora de HCV em diálise, sendo que a maior parte (74%) foi destinada a pacientes do Sul e Sudeste, evidenciando heterogeneidades regionais (Brasil, 2020a).

Dentre os principais fatores de risco para a DRCT estão a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e a Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), que apresentam grande complexidade em relação a sua vigilância no Brasil, principalmente nos estados da região Norte, onde as grandes distâncias, a insuficiência de oferta de serviços de saúde para a sua assistência e a precariedade das suas características socioeconômicas relacionadas à condição de vida dos pacientes, contribuem para o estabelecimento de um grande problema de saúde pública, devido a sua associação com várias patologias crônicas. Ademais, estas variáveis ao ocorrerem no mesmo espaço geográfico dos territórios com casos de DRCT podem contribuir para a evolução dos seus cenários epidemiológicos, inclusive apresentando significância estatística com relação ao desfecho desfavorável dos casos, tais como inserção na terapia renal substitutiva e o óbito do paciente (SBN, 2020).

Em se tratando do Estado do Pará, Gonçalves *et al*. (2019a), em trabalho científico sobre as hepatites B e C nas áreas de três Centros Regionais de Saúde desse estado, observou grandes disparidades socioeconômicas e culturais associadas à ocorrência destas doenças, além das dificuldades de acesso aos serviços de saúde por parte dos pacientes, os diferentes fatores de riscos relacionados à transmissão das mesmas e de uma significativa subnotificação de dados no território paraense, atribuindo como razão disso a provável falha no sistema de vigilância epidemiológica no Estado do Pará e sugerindo um possível estabelecimento de prevalência oculta desses agravos.

Essas evidências apontaram para a necessidade de ampliação de análises espaciais de

dados, que pudessem considerar as especificidades geográficas nos territórios estudados, contribuindo para a construção de um cenário epidemiológico da hepatite C em grupos com alta vulnerabilidade, como a população dialítica.

Neste contexto, a análise espacial de dados tem sido utilizada, nas últimas décadas, de forma expressiva em estudos epidemiológicos devido à mesma permitir a caracterização da distribuição geográfica de doenças e seus fatores de risco, além da abrangência territorial de políticas públicas, como por exemplo, os municípios adscritos nas áreas de abrangência dos Centros Regionais de Saúde (Gonçalves *et al.,* 2019a).

Após uma densa revisão da literatura acerca da associação hepatite C e DRCT, somado a vivência da autora na subespecialidade médica Nefrologia, a qual realiza o manejo clínico deste perfil de pacientes, contando com a expertise do Laboratório de Epidemiologia e Geoprocessamento da Amazônia (EPIGEO/CCBS/UEPA), foi possível compreender a magnitude desta associação de agravos, sendo considerado importante problema de saúde pública. Logo, aprofundar os estudos sobre esta temática, a partir da análise de intercessão de indicadores epidemiológicos destas subpopulações, sua dispersão no espaço geográfico e indicadores de desenvolvimento humano local, puderam auxiliar na compreensão do cenário epidemiológico da associação no estado.

Considerando que, até o momento, não há estudos suficientes que demonstrem o perfil destes pacientes no Pará, o desenvolvimento desta temática de pesquisa vem contribuir para suprir esta lacuna e abre portas para estudos semelhantes futuros, afim de manter atualizada a memória epidemiológica desta associação, para que se possa comparar com outras realidades e auxiliar no planejamento de políticas públicas para redução/eliminação do HCV na população dialítica do estado, além de contribuir com ganho de conhecimento nesta área, que carece de maior densidade literária.

No estado do Pará, as políticas públicas de acompanhamento e promoção de saúde são realizadas por 13 Regionais de Saúde (RS) que fazem parte da Secretaria Estadual de Saúde do Pará (SESPA). As RS são responsáveis pela cobertura de assistência básica, por serviços de diagnósticos e por campanhas de educação em saúde (Pará, 2019).

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. Doença Renal Crônica Terminal

A Doença Renal Crônica Terminal (DRCT) é definida como anormalidades na estrutura ou função renal que permanecem por pelo menos três meses com implicações para a saúde. A DRC é classificada com base na causa, categoria de albuminúria (A1–A3) e categoria de taxa de filtração glomerular (TFG). Embora a definição de DRCT não esteja limitada à redução da TFG e da relação albumina/creatinina (ACR), superior a 30 mg/g, o sistema de classificação é baseado nessas duas dimensões (Stevens *et al*., 2024).

A etiologia da DRCT deve ser investigada, existem vários sistemas para agrupar diversas etiologias, algumas das quais estão sendo desenvolvidas com novos dados e métodos de diagnóstico. Existem causas genéticas, congênitas, algumas relacionadas a doenças sistêmicas e outras primárias. Destaca-se a importância de estabelecer a causa para individualizar o manejo da DRCT (Stevens *et al*., 2024).

Em 2021, em declaração conjunta da Sociedade Americana de Nefrologia, da Associação Renal Europeia e da Sociedade Internacional de Nefrologia indicou que mais de 850 milhões de pessoas sofrem de alguma forma de doença renal, além de acometimento por diabetes (828 milhões), prevalência de câncer (42 milhões) ou de Pessoas Vivendo com HIV/Aids (PVHA) (36,7 milhões) em todo o mundo (Stevens et al., 2024; Zhou et al., 2016).

Apesar do crescente reconhecimento do verdadeiro impacto da DRCT, continua a haver controvérsia e falta de consenso quanto ao rastreio populacional ou de programas de rastreio direcionados, devido à complexidade do ambiente sociopolítico e de recursos subjacentes. As políticas de saúde pública têm um papel a desempenhar na identificação e abordagem dos fatores de risco para prevenir a DRCT, identificar precocemente, retardar a sua progressão e os resultados adversos associados (Stevens *et al*., 2024).

Uma abordagem de enfrentamento desse problema inclui educação do pessoal de saúde e das populações de risco, implementação de programas de detecção precoce de doenças renais e incorporação de tratamento baseado em evidências da DRCT e condições associadas, como diabetes e pressão arterial. Uma revisão sistemática mostrou que o rastreio da DRCT em pessoas com diabetes e hipertensão é custo- efetivo, as quais são as causas mais comuns da DRCT em todo o mundo. No entanto, os ensaios clínicos não foram realizados para determinar se uma intervenção para identificar e estratificar os riscos e tratar a DRCT melhoraria os resultados de saúde da população-alvo (Stevens *et al*., 2024).

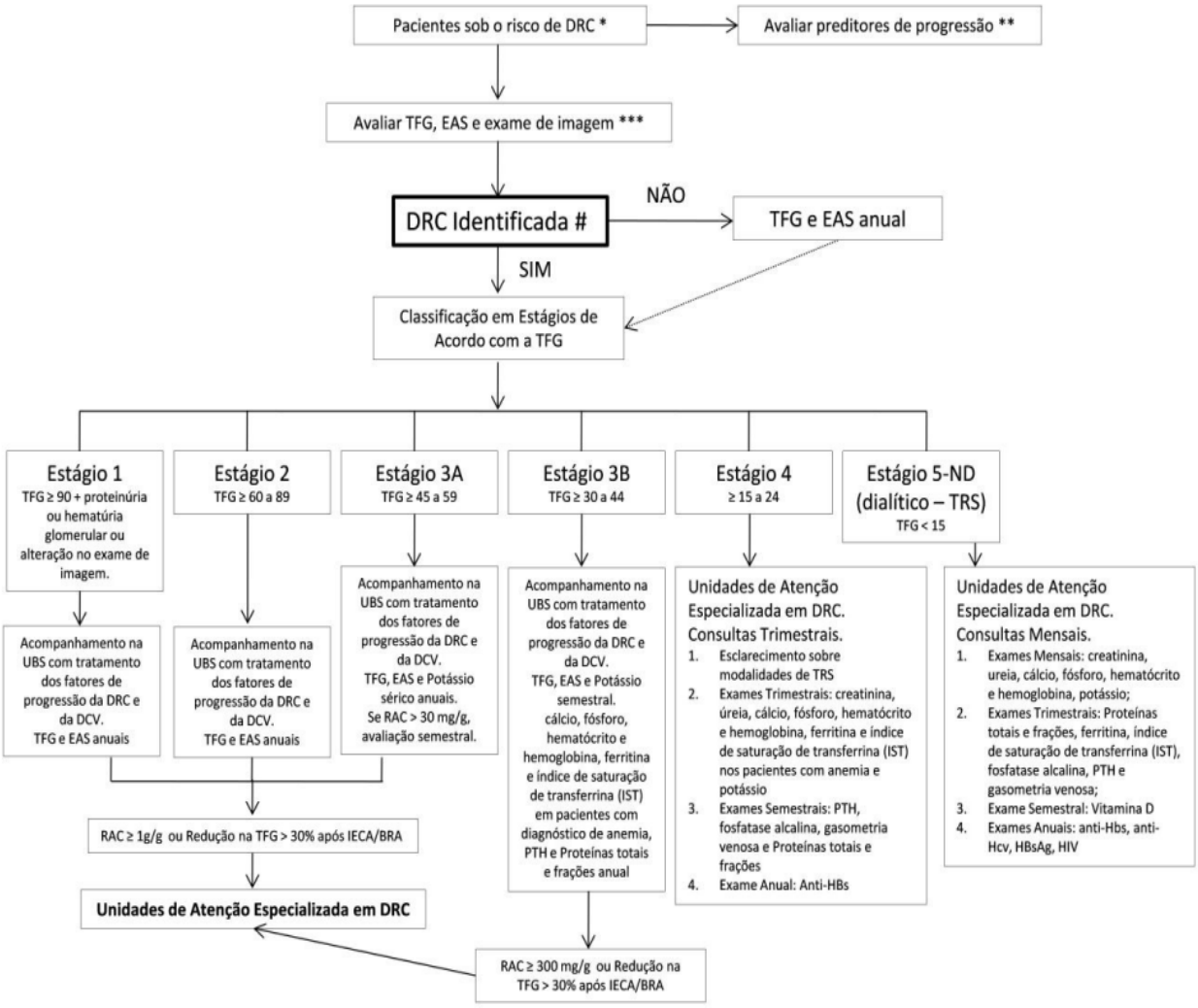
Sabe-se que entre 1990 e 2019, a incidência da DRCT e os anos de vida ajustados para

incapacidade associada a ela mais do que dobraram. DM2 e HAS são os principais fatores de risco para a DRCT em países de alta e média renda (Lopes, 2023).

Outros fatores de risco incluem envelhecimento, doenças hereditárias (como doença renal policística) e anormalidades renais congênitas (como refluxo vesico-ureteral), obesidade, tabagismo, síndrome metabólica e seus componentes, infecções e doenças autoimunes, doenças vasculares renais (como aterosclerose), medicamentos nefrotóxicos, uropatias obstrutivas, baixo peso ao nascer e malignidades (Lopes, 2023).

O número de doenças crônicas não transmissíveis está aumentando em todo o mundo, o que tem um efeito significativo nas sociedades e nos sistemas de saúde. Muitas dessas doenças são fatores de risco, como diabetes mellitus tipo 2, esteatose hepática e DRCT, que apresentam relações complexas e muitas vezes bidirecionais (Lopes, 2023). O fluxo para avaliação da DRCT pode ser observado na Figura 1.

Figura 1 - Fluxograma para avaliação da DRCT



Fonte: Brasil, 2014.

Os rins desempenham várias funções. A melhor maneira de mostrar a perda das funções

dos rins é a perda da taxa de filtração glomerular, que é a quantidade de plasma filtrado pelos glomérulos por minuto por 1,73m^2 de área de superfície corporal, conforme ilustra a Figura 1, a seguir (Inker, 2021).

A fisiopatologia da DRCT inclui insulto persistente aos rins, resultando em lesões locais, com células imunes infiltradas e disfunção de matriz extracelular pelas células mesangiais. Glomeruloesclerose, fibrose intersticial e atrofia tubular ocorrem quando a fibrose substitui o tecido renal normal. A hiperfiltração, um processo adaptativo, que resulta da perda de tecido normal saudável nos néfrons remanescentes, leva à elasticidade gradual da função renal (Webster *et al*., 2017).

A TFG pode ser calculada diretamente com a taxa de filtração das substâncias exógenas ou pode ser estimada com base nas substâncias endógenas. A inulina é considerada a melhor substância para medir o TFG porque passa livremente pela membrana glomerular, não se liga às proteínas, não é metabolizada pelo corpo, nem é secretada ou reabsorvida pelos túbulos renais. A taxa de filtração de inulina, por outro lado, requer um exame complicado e invasivo que inclui infusão endovenosa da substância e cateterismo vesical, sendo pouco utilizado na prática. O iotalamato e o iohexol, que são mais acessíveis que a inulina, são marcadores alternativos de alta precisão, mas precisam de ensaios invasivos e caros (Lopes, 2023).

A cintilografia com radioisótopos (Cr-EDTA e Tc-DTPA), que avalia a coleta desses medicamentos pelos enxágues, é uma opção adicional. A taxa de filtração glomerular é calculada na prática clínica com base em substâncias endógenas, principalmente creatinina sérica. A creatinina é resultado da metabolização da creatina, produzida no fígado ou ingerida na dieta, para gerar energia nos músculos. Assim, a função hepática, a massa muscular e a quantidade de proteínas ingeridas na dieta são alguns dos fatores que podem alterar os níveis de creatinina (Lopes, 2023).

É importante mencionar, ainda, o interesse recente pela cistatina C como marcador endógeno da TFG. Apesar de ser mais caro, a cistatina C, uma proteína produzida por todas as células nucleadas, é um marcador alternativo. Ela não é excretada na urina, pois é filtrada e totalmente reabsorvida pelo túbulo. Sua principal vantagem é que não interfere na massa muscular e na função hepática. Isso permite o diagnóstico de DRCT em pacientes com massa muscular abaixo do padrão esperado, como amputados, cirrose e obesidade grau 3 (Bastos; Kirsztajn, 2011; Inker *et al*., 2021).

A cistatina C é uma proteína de baixo peso molecular que é um inibidor endógeno da cisteína proteinase e tem uma alta correlação com a TFG. Esta correlação é independente de condições inflamatórias, massa muscular, sexo, composição corporal e idade (após 12 meses).

Ao contrário da creatinina, não possui uma secreção tubular. Os níveis séricos e de urina da cistatina C são mais altos na DM2. Há vários estudos mostrando que a cistatina C tem melhor desempenho do que a creatinina como um indicador de TFG na doença renal crônica, e é superior a outros marcadores (Akpinar; Aslan; Fenkçi, 2021; Inker *et al*., 2021).

Várias fórmulas previstas para estimar a TFG foram publicadas para superar as limitações da determinação da TFG através da creatinina sérica ou da depuração de creatinina. As variáveis demográficas e clínicas usadas nessas fórmulas servem como substitutos para os fatores fisiológicos não medidos que impactam o nível de creatinina sérica. As fórmulas de Cockcroft e Gault (CG), MDRD13 e CKD-EPI são as mais usadas (Bastos; Kirsztajn, 2011).

A primeira dessas equações, a Cockcroft e Gaul, estima a depuração da creatinina. Em sua descrição original, a solução CG foi baseada na excreção urinária de creatinina em homens caucasianos com função renal normal, com idade entre 18 e 92 anos. Devido ao fato de que a sobrecarga de creatinina tubular e o aumento de peso causado pela sobrecarga de fluidos ou obesidade não são levados em consideração, ela sistematicamente superestima a TFG (Bastos; Kirsztajn, 2011).

A pesquisa do MDRD para estimativa da TFG foi inicialmente desenvolvida com base nos dados do estudo Modificação da Dieta em Doença Renal (MDRD) em pacientes com DRCT. O iotalamato-I125 foi o padrão-ouro usado para criar a pesquisa MDRD. Como resultado, ela estima a TFG (em mL/min/1,73m2) em vez da depuração da creatinina. A TFG real e a TFG calculada com a pesquisa do MDRD são muito semelhantes para resultados < 60 mL/min/1,73m2, enquanto a TFG excede a taxa estimada por um valor pequeno quando a TFG é superior (Bastos; Kirsztajn, 2011).

O grupo Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) criou uma inovação que foi uma variação da fórmula do MDRD. Esta descoberta foi desenvolvida a partir de uma pesquisa que incluiu indivíduos com e sem DRCT. A pesquisa CKD-EPI teve menos viés e maiores resultados, quando comparada com estudo MDRD para uso clínico de rotina, especialmente nas faixas de TFG superiores a 60 mL/min/1,73 m2. A fórmula CKD-EPI é a mais recomendada, a fórmula não inclui raça ou cor da pele (Akpinar; Aslan; Fenkçi, 2021; Bastos; Kirsztajn, 2011; Inker *et al*., 2021).

Recomenda-se que a albumina urinária também seja dosada, por ser um marcador de lesão renal. O objetivo do manejo da DRCT é impedir seu avanço e reduzir o risco cardiovascular. Seu tratamento inclui o uso de medicamentos que regulam a glicemia e a pressão arterial, bem como aqueles que interromperam os processos deletérios da hiperfiltração compensatória (Lopes, 2023).

Identificar a diminuição precoce da função renal e encaminhar imediatamente o paciente para a equipe multidisciplinar são etapas cruciais no manejo desses pacientes. Eles permitem a educação pré-diálise e a aplicação de medidas preventivas que retardam ou mesmo interrompem a progressão para os avanços mais avançados da DRCT, reduzindo assim os riscos de morbidade e mortalidade iniciais (Castro *et al.,* 2020).

A DRCT é considerada uma das doenças mais importantes em níveis de saúde pública por causar danos progressivos à função renal e por elevar os índices de mortalidade e morbidade a níveis alarmantes (Arruda; Flores, 2022).

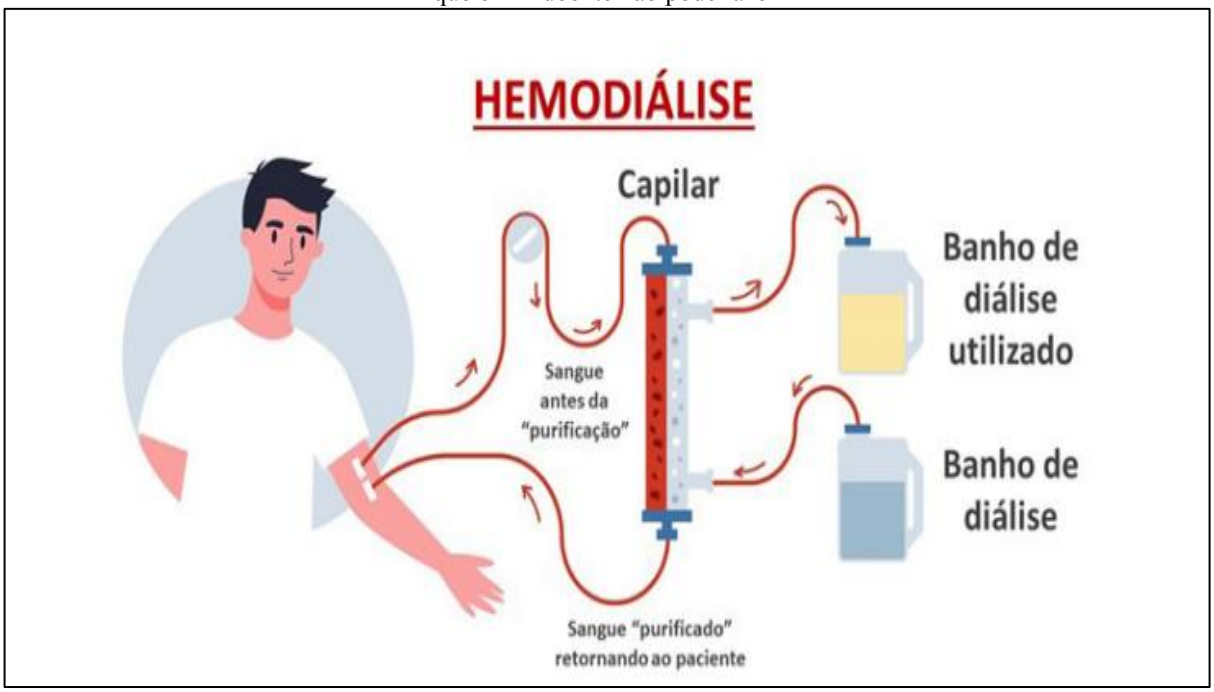
A DRCT é o termo usado para descrever sua fase “final”. Para manter homeostase do indivíduo ao atingir o último estágio da DRCT, é necessário recorrer a uma das modalidades de Terapia Renal Substitutiva, como hemodiálise, diálise peritoneal ou transplante. Salienta-se aqui que os principais fatores de risco para progressão da DRCT são diabetes mellitus e hipertensão arterial sistêmica (Arruda; Flores, 2022).

A hemodiálise é uma modalidade de Terapia Renal Substitutiva (TRS) para a manutenção da vida de pacientes com DRCT. No entanto, os pacientes veem a hemodiálise como uma situação debilitante e, por vezes, descrita como dependência e perda de autonomia, pois causa algumas dificuldades para o trabalho e outras, maiores ainda, para viagens. Existe um forte vínculo entre esse tratamento e depressão devido a essas características (Santos *et al*., 2018).

A diálise peritoneal é uma opção à hemodiálise, porém é menos popular devido o maior custo com insumos, logística domiciliar e probabilidade de infecção. Assim, do ponto de vista do paciente, o transplante é considerado a única opção para voltar a uma vida "saudável". (Santos *et al*., 2018). A Figura 2, a seguir, ilustra o ato da hemodiálise.

A razão pela qual as pessoas com hipertensão e diabetes são frequentemente submetidas à hemodiálise é porque essas condições podem causar microangiopatia e disfunção endotelial que afetam a estrutura e a funcionalidade dos rins, resultando em nefropatias hipertensivas e diabéticas (Silva, 2021b).

Figura 2 - Procedimento de hemodiálise, em que uma máquina filtra e limpa o sangue, fazendo parte do trabalho que o rim doente não pode fazer



Fonte: Shutterstock, 2019.

Aproximadamente metade dos casos de insuficiência renal em pacientes em diálise são causados por nefropatia diabética. No Censo Brasileiro de Diálise (CBD), a hipertensão arterial foi relacionada como uma das causas mais comuns de doença renal crônica terminal (Maciel *et al.,* 2019).

O acesso vascular, o compartilhamento de máquinas, o estado imunossuprimido de pacientes renais dialíticos crônicos e a transmissão parenteral dos vírus das hepatites B e C portadores para infecção em ambientes de hemodiálise. Como resultado, eles estão mais propensos a contrair hepatites B e C (Hsu *et al*., 2021).

A infecção por HBV e HCV é mais comum entre as pessoas que fazem hemodiálise em todo o mundo. Devido ao fato de que as intervenções de biossegurança, como vacinas, triagem sorológica e gerenciamento pós-exposição, tiveram um impacto significativo na redução da prevalência do HBV e do HCV associada à Terapia Renal Substitutiva, ainda existem visões a serem superadas para diminuir a morbidade e a mortalidade desses pacientes (Constancio *et al*., 2019).

O Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) relata que a hemodiálise representa 0,2% das fontes de infecção pelo vírus da hepatite B e 0,5% das fontes de infecção pelo vírus da hepatite C entre 1999 e 2018. Esta última é a principal causa de doença hepática em pacientes renais crônicos, principalmente devido às dificuldades de diagnóstico e fases de soroconversão (Constancio *et al*., 2019).

A Organização Mundial da Saúde propôs em 2016 que a infecção pelo HCV deveria ser eliminada da população em hemodiálise até 2030. As políticas de controle estão em vigor no Brasil desde 1996, o que levou a uma redução significativa na incidência de HCV entre os pacientes que receberam hemodiálise de 1992 a 2015. No Brasil, os centros de hemodiálise são regulamentados pelo Ministério da Saúde e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) (Constancio *et al.,* 2019).

A última atualização foi a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC/Anvisa) nº 11, de 13 de março de 2014. Os "Requisitos de Boas Práticas de Funcionamento para os Serviços de Diálise" estão definidos neste documento. Ao longo do texto, é imperativo enfatizar a prevenção de infecções por hepatite B e C (Constancio *et al*., 2019).

A prevalência da infecção pelo HCV entre os pacientes em hemodiálise é estimada entre 5% e 60%, dependendo da região. A prevalência de soropositivos para hepatite C de 16,5% em um estudo abrangente de base populacional realizado em Taiwan, e a infecção crônica pela hepatite C foi considerada um fator independente que contribui para o desenvolvimento do país (Cherchiglia, 2016).

2.2. Diabetes Mellitus tipo 2

O Diabetes Mellitus tipo 2 é caracterizado por uma produção insuficiente de insulina combinada com a incapacidade das células de usar esse hormônio, o que resulta em hiperglicemia e alterações complexas no metabolismo de macronutrientes. É a forma mais comum de diabetes mellitus em todo o mundo e responsável por 90% dos casos. A prevalência e a incidência de diabetes aumentaram significativamente nos últimos anos, em conjunto com a epidemia de obesidade, especialmente em nações de média e baixa renda (Zhou *et al*., 2016).

De acordo com os dados do estudo Global Burden of Disease, 5,5% (II 95% 5-6%) dos brasileiros tinham diabetes mellitus tipo 2 em 2019. Em 2021, estima-se que 65 bilhões de dólares foram gastos com diabetes mellitus nas Américas do Sul e Central (Lopes, 2023).

O fígado, os músculos e o tecido adiposo são os principais órgãos de resistência à ação da insulina no DM2. O fígado resistente à insulina aumenta a produção de glicose no jejum e mantém a produção de glicose após as refeições. A resistência é demonstrada pela menor captação de glicose no período pós-prandial, apesar dos altos níveis de insulina circulantes. Ao mesmo tempo, o tecido adiposo resiste à inibição da insulina da lipólise, liberando ácidos graxos na circulação (DeFronzo *et al*., 2015).

A promoção de fatores inibidores da cascata de sinalização da insulina, como adipocinas, TNF-alfa, interleucina-6 e ácidos graxos livres, e a diminuição de fatores

sensibilizadores, como a adiponectina, estão entre os mecanismos para a resistência à insulina. Parece que esses elementos também são afetados pela disfunção das células beta (Schwartz *et al*. 2016).

Excesso de peso (IMC maior que 25 quilos por metro quadrado), obesidade abdominal ou visceral, idade avançada, ancestralidade não branca, hipertensão, baixo colesterol HDL, triglicerídeos altos, estado de inflamação crônica moderada, inatividade física e comportamento sedentário, tabagismo, hiperglicemia transmissão (pré-diabetes), síndrome dos ovários policísticos e sono insuficiente são fatores de risco para o desenvolvimento do diabetes (DeFronzo *et al*., 2015).

Parece haver uma relação em forma de U entre o consumo de álcool e DM2, com maior prevalência nas duas extremidades (Liu e Park, 2022). De acordo com os pontos de corte da Organização Mundial da Saúde e da American Diabetes Association (ADA), estabelecido conforme o seguinte: uma hiperglicemia persistente deve ser demonstrada por meio de uma dosagem de hemoglobina glicada (acima de 6,5%) ou por glicemia em jejum (acima de 126mg/dL) ou duas horas após teste de tolerância com 75g de glicose (acima de 200mg/dL) (Lopes, 2023).

A ADA ressalta que a anormalidade glicêmica deve ser observada em dois testes diferentes na mesma amostra ou em dois testes diferentes; no entanto, a Organização Mundial da Saúde sugere que o teste seja realizado num dia diferente. O diagnóstico de diabetes pode ser feito com crise de hiperglicemia ou sintomas clássicos de hiperglicemia acompanhados de glicemia casual de mais de 200mg/dl, sem necessidade de confirmação adicional (Lopes, 2023).

O diabetes tipo 2 pode causar complicações que podem ser agudas ou crônicas. As complicações crônicas são geralmente macrovasculares (doença aterosclerótica) e microvasculares (neuropatia, nefropatia e retinopatia). O tratamento do diabetes tipo 2 inclui mudanças no estilo de vida (como dieta, perda de peso, atividade física e sono saudável), prescrição de medicamentos para reduzir a glicemia (como insulina e antidiabéticos orais ou injetáveis), controle do risco cardiovascular (com monitoramento e controle de níveis pressóricos e lipídicos) e detecção e tratamento de complicações crônicas (Lopes, 2023).

2.3. Hipertensão Arterial Sistêmica

A hipertensão (pressão arterial superior a 140/90 mmHg) é muito comum entre os pacientes que realizam diálise regular, acometendo cerca de 70 a 80% dos casos. Além disso, apenas um pequeno número de pacientes tem controle adequado da pressão arterial (PA) (Castro *et al*., 2020). A Hipertensão Arterial Sistêmica e a Doença Renal Crônica são frequentemente

associadas, pois a HAS apresenta fatores de riscos que podem contribuir para o desenvolvimento da DRCT. Essas variações podem estar associadas ao estilo de vida do paciente e/ou a características genéticas (Figueira *et al*., 2023).

De acordo com a relação causa-efeito entre DRCT e hipertensão, a diminuição da função renal geralmente está associada a aumentos na pressão arterial; como resultado, as elevações sustentadas de PA aceleram a progressão da diminuição da função renal (Figueira *et al*., 2023).

Devido ao conjunto de evidências, incluindo a "epidemia da DRCT" e a alta taxa de diagnósticos tardios, entende -se que é necessário se concentrar na busca ativa de indivíduos em risco de desenvolver doenças da DRCT, como hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus, que são as doenças de base mais comuns na DRCT (Castro *et al*., 2020).

No entanto, não há dados brasileiros, sejam regionais ou nacionais, sobre a prevalência inicial em pacientes com HAS e DM na DRCT. Isso indica uma lacuna no conhecimento ou mesmo dados oficiais sobre a função renal dessa população que corre o risco de desenvolver a DRCT (Castro *et al*., 2020).

2.4. O Vírus da Hepatite C

A infecção pelo vírus da hepatite C (HCV), com estimativas de 71 milhões de pessoas infectadas a cada ano, é um importante problema de saúde global. É uma das principais causas de cirrose e carcinoma hepatocelular. De acordo com dados do Ministério da Saúde (MS), a prevalência de anticorpos anti-HCV no Brasil é de 0,53%, com 632.000 pessoas com viremia identificada (Oliveira, 2009).

O vírus HCV pertence à família *Flaviviridae* e tem seu genoma codificado por RNA. Desde que foi identificada como a principal causa da "hepatite não-A não-B" em 1989, houve um grande progresso no conhecimento científico do HCV, incluindo detalhamento de sua estrutura e biologia. O HCV tem um capsídeo interno com proteína C que protege seu genoma e um envelope externo com glicoproteínas E1 e E2. Essa composição é mostrada na Figura 1. Essas proteínas estruturais (C, E1 e E2) são codificadas em uma de suas extremidades pela fita do RNA do vírus. Os códigos de proteínas não estruturais, conhecidos como NS2, NS3, NS4a, NS4b, NS5a e NS5b, estão localizados na parte externa do RNA (Oliveira, 2009).

As proteínas que os distinguem são o NS3, que funciona como protease e participa de processos de fragmentação proteica que permitem a replicação viral; a NS5a, que funciona como polimerase e supervisão diretamente a produção de novas cópias científicas do vírus; e a NS5b, que participa do processo de replicação do genoma. A infecção aguda por HCV geralmente é assintomática e geralmente se torna crônica em cerca de 80% dos casos.

Aproximadamente 20% desses casos desenvolvem cirrose após 20 anos. Os pacientes com cirrose podem desenvolver carcinoma hepatocelular (1 a 3% ao ano), cirrose descompensada e óbito (Oliveira, 2009).

A pandemia de SARS-CoV-2 desde o início de 2020 afetou todos os aspectos da sociedade em todo o mundo, tendo um impacto significativo no acesso à saúde, exigindo uma reorganização significativa da rede de saúde. Observa-se um aumento na dificuldade de obter atendimento médico especializado, o que leva a um atraso no diagnóstico e tratamento de diversas doenças, incluindo hepatopatias. Por outro lado, a pressão sobre os sistemas de saúde criou novas demandas para facilitar consultas e tratamentos. Isso poderia ser bom para a desburocratização, a ampliação das formas de atendimento em saúde e a simplificação de determinados tratamentos (Brasil, 2020b).

No Brasil, a Atenção Primária à Saúde (APS) tem a responsabilidade de diagnosticar e encaminhar pacientes à atenção especializada para a hepatite C. No entanto, a maioria dos médicos especializados, por vezes em centros terciários, é responsável pelo tratamento da hepatite C. A APS não tem um papel definido no manejo eficaz dos pacientes diagnosticados com HCV. Como descrito no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do MS, a função da APS é "identificar fatores de risco e doenças em seu estágio inicial e encaminhar ágil e aprimorado para o atendimento especializado". Além disso, o PCDT diz que a atenção especializada é responsável por "realizar exames complementares para avaliação clínica do paciente pré-tratamento", administrar o tratamento em si e "pedir uma carga viral 24 semanas após o termo do tratamento" (Brasil, 2020b).

Historicamente, até novembro de 2021, o tratamento antiviral foi disponibilizado pelo SUS por meio de um processo administrativo vinculado ao Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF). Para obtê-lo, as pessoas tinham que enviar um Laudo de Medicamento Especial, uma receita e um laudo contendo 22 restrições de tratamento antiviral, bem como documentos pessoais e exames comprobatórios de infecção já realizados pelo SUS. Após o início desse processo, pode passar meses até que a medicação do paciente seja liberada para uso. Em alguns casos, o paciente ainda é necessário consultar uma nova consulta médica para iniciar o tratamento, principalmente quando o paciente está tomando medicamentos com maior potencial de efeitos adversos (como a ribavirina) (Brasil, 2020b).

No final de 2021, o MS transferiu os medicamentos contra a hepatite viral para o Componente Estratégico da Atenção Farmacêutica, igualando a forma de quantidade desses medicamentos ao que já ocorre com os tuberculostáticos e antirretrovirais. Os pacientes recebem o medicamento imediatamente em uma em várias Unidades de Distribuição de

Medicamentos com logística descentralizada. Eles tomam um medicamento. Essa abordagem tem um grande potencial de aumentar a capacidade de tratamento da hepatite C no Brasil e pode ser um componente importante para a erradicação da infecção no país, repetindo uma abordagem de controle da tuberculose e do HIV que já foi descoberta no país (Brasil, 2020b).

O Sistema Único de Saúde é implementado em todo o país e segue os princípios de universalização, integralidade e equidade. Ele também usa uma abordagem de saúde centrada na atenção primária. No entanto, após mais de 30 anos de sua fundação, o SUS mostra uma grande heterogeneidade em sua qualidade de atendimento, uma rede de atendimento fragmentada e uma APS que está enfrentando desafios para resolver condições de saúde sensíveis à sua atividade. Em diversos sistemas de saúde, a demanda por cuidados especializados é crescente mundialmente, causada, entre outros, pelo avanço no conhecimento médico, envelhecimento populacional, aumento das doenças crônicas (Brasil, 2020b).

Neste cenário, o Brasil está apresentando um alto número de encaminhamentos ambulatoriais de atenção primária e longas listas de espera para atendimento em algumas especialidades médicas. Isso pressionou os sistemas regulatórios a identificar e priorizar situações mais graves (Brasil, 2020b).

O vírus da Hepatite C foi identificado por Choo *et al*. (1989), quando foi identificado como responsável por aproximadamente 90% das hepatites não-A e não-B pós-transfusionais. Só a clonagem de DNA permitiu a sequência de nucleotídeos. Tendo seu genoma caracterizado, observou-se que o HCV pertence ao gênero *Hepacivirus*, da família *Flaviviridae*, que também inclui pestivírus, dengue e febre amarela (Freitas, 2012).

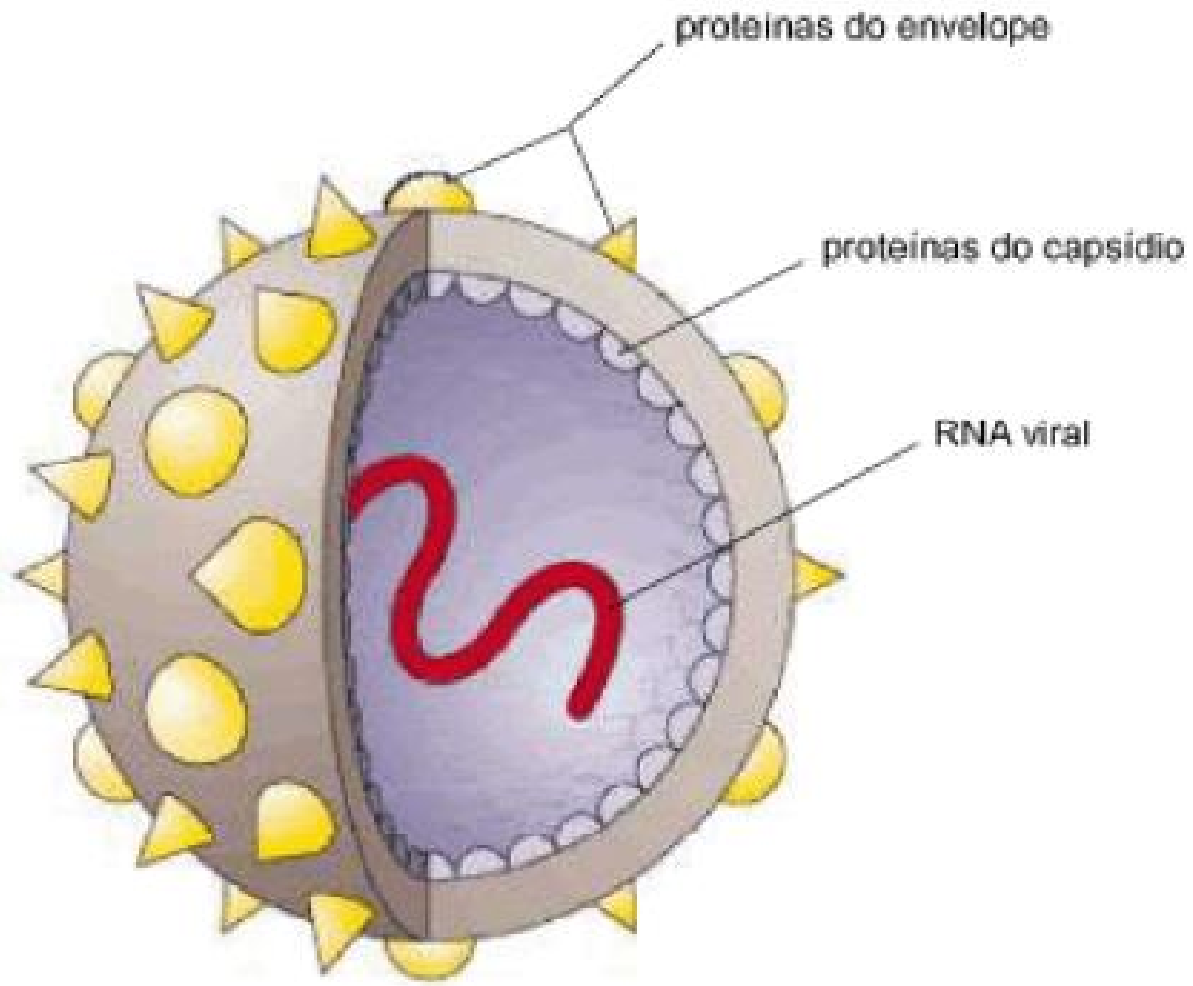
O HCV é diferente dos outros vírus por causa de suas muitas diferenças na organização genômica e grande diversidade genética, embora tenha algumas semelhanças moleculares com o flavivírus e o pestivírus. Diferentemente do grupo de vírus de RNA, o HCV é capaz de manter a infecção na maioria dos infectados (Freitas, 2012).

O HCV (Figura 3) consiste em um envelope composto de duas camadas lipídicas, constituídas de RNA de fita simples de polaridade positiva, medindo aproximadamente 50 nm de diâmetro. Aproximadamente 9.500 nucleotídeos (nt) compõem o genoma (Figura 4), que codifica uma poliproteína de cerca de 3.000 aminoácidos. A longa matriz de leitura aberta, ou ORF, é uma matriz de leitura aberta (Freitas, 2012).

A protease celular e viral codificada processa a proteína precursora do HCV antes e depois da tradução para produtos estruturais e não estruturais. Em cada extremidade do genoma, existem duas Regiões Não Traduzidas (RNT) 5' e 3'. A RNT 5' está conectada às proteínas estruturais do core (C) ou proteína do capsídeo, bem como às proteínas do envelope E1 e E2,

que possuem duas regiões hipervariáveis, HVR 1 e 2, bem como a região p7. As proteínas não estruturais (NS) incluem NS2, NS3, NS4A/B, NS5A e NS5B perto da RNT 3'. As proteínas NS são responsáveis pela replicação viral (Freitas, 2012).

Figura 3 - Vírus da Hepatite C com 50 nm de diâmetro



Fonte: Adaptado de Freitas, 2012.

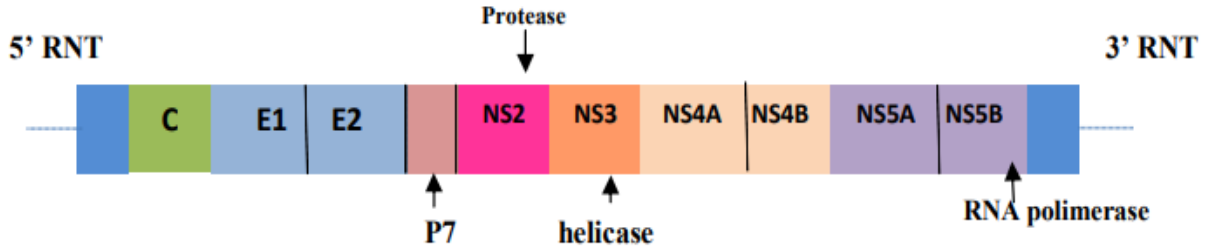
Uma proteína que foi codificada por uma fase de leitura alternativa no núcleo, conhecida como proteína F ou Proteína de Quadro de Leitura Alternativa (ARFP), foi recentemente adicionada à estrutura. Essa proteína tem 160 resíduos de aminoácidos e sua função é desconhecida. Embora a proteína tenha função desconhecida, anticorpos contra ela foram encontrados durante infecções por HCV (Freitas, 2012).

A RNT 5' mede 341 nt e produz 04 (quatro) domínios extremamente estruturados, chamados de I a IV, que contém um sítio interno para entrada ribossomal (IRES), que é necessário para a tradução do RNA viral cap-independente. Acredita-se que a RNT 5' contém

componentes que afetam a tradução viral, como o cis-acting. Entre as cepas virais, é a parte do genoma mais preservada (Freitas, 2012).

A RNT 3' tem um comprimento de 200 a 235 nt e tem uma pequena região variável de 80 nt. Há também a sequência poli U/polipirimidinas e uma sequência invariável de 98 nt chamada X-tail, que é altamente conservada entre os genótipos e desempenha um papel importante na replicação viral (Freitas, 2012).

Figura 4 - Representação da glicoproteína codificada do genoma do vírus da hepatite C



Fonte: Adaptado de Crawford e Liu, 2010.

Core (C) é uma proteína ligante do RNA que provavelmente forma o nucleocapsídeo viral. Entre as várias cepas de HCV, sua sequência de aminoácidos (191 aa.) é muito conservadora. Essa proteína provavelmente desempenha um papel essencial na replicação, maturação e patogênese do HCV, além de participar da formação do virion e de várias funções reguladoras, incluindo a regulação da sinalização de vias, expressão gênica viral e celular, transformação celular, apoptose e metabolismo lipídico viral. desenvolve carcinoma hepatocelular em ratos transgênicos (Freitas, 2012).

As proteínas do envelope E1 e E2 desempenham funções cruciais na entrada do vírus na célula do hospedeiro. E1 é a subunidade fusogênica, enquanto E2 é o receptor ligante do envelope do HCV. As regiões hipervariáveis E2, HVR 1 e HVR 2 são selecionadas constantemente por probabilidade de mutação, por isso são alvos de anticorpos neutralizantes. Estudos demonstraram uma alta heterogeneidade genética no HVR 1, o que pode permitir que o HCV saia do sistema hospedeiro do imunológico e estabeleça infecções crônicas (Freitas, 2012).

Um polipeptídeo pequeno com 63 aminoácidos chamado p7 separa as proteínas estruturais das não estruturais. Sua função é um pouco explicada. Foi demonstrado in vivo que são essenciais para a produção de vírions infecciosos. Pode ser uma das viroporinas, uma família de proteínas que aumenta a permeabilidade da membrana, ou que explica sua função de canal iônico (Noorali *et al*., 2011).

A proteína NS2 é uma proteína transmembrana que forma 3-4 hélices transmembranas responsáveis pela inserção viral no retículo endoplasmático (RE). A proteína tem 96 resíduos N-terminais altamente hidrofóbicos. Apresenta atividade de protease zinco-dependente e colabora com o domínio amino-terminal da NS3 para formar a protease NS2-3, que isola as duas proteínas. A protease NS2-3 é necessária para replicação in vivo (Noorali *et al*., 2011).

Um complexo molecular bifuncional chamado NS3-NS4A é responsável pela clivagem das demais proteínas não estruturais e é necessário para a replicação viral. NS3 é uma proteína hidrofóbica de 54 aa que tem atividade helicase/NTPase e serino-protease. Acredita-se que as atividades enzimáticas da NTPase/helicase da NS3 incluem a remoção de estruturas secundárias no RNA, a remoção de RNA intermediários replicados de dupla fita ou a separação do genoma das proteínas ligantes de ácidos nucléicos (Freitas, 2012).

NS4A é uma proteína essencial da membrana que desempenha um papel importante na formação do complexo de replicação viral, além de servir como uma estrutura de fixação na membrana do RE. A região central da NS4A auxilia na estabilização e localização da protease NS3 na membrana do RE (Noorali *et al*., 2011).

Um dos alvos mais importantes da terapêutica antiviral é a protease NS3-NS4, que é essencial para o ciclo de vida do HCV. In vitro, o mediador de indução do interferon é antagonizado. O vírus C pode usar uma protease NS3-NS4 para impedir uma resposta imunológica causada por infecção (Noorali *et al*., 2011).

NS5A é uma zinco-melatoproteina fosforilada que tem um papel pouco esclarecido. É provável que ele controle as vias celulares e a replicação viral. A proteína NS5B contém uma sequência de RNA polimerase dependente de RNA (RdRp), uma enzima essencial para a replicação viral que estimula a criação de novos genomas de RNA. É um alvo importante no desenvolvimento de medicamentos antivirais (Mello; Alves, 2010; Noorali *et al*., 2011).

O ciclo de vida do HCV começa com a entrada do vírus na célula do hospedeiro (Figura 5). Em seguida, o genoma viral é liberado, as proteínas virais são traduzidas, o genoma viral é replicado, as partes virais são montadas e o virion é liberado (Freitas, 2012; Poliak; Melo, 2010).

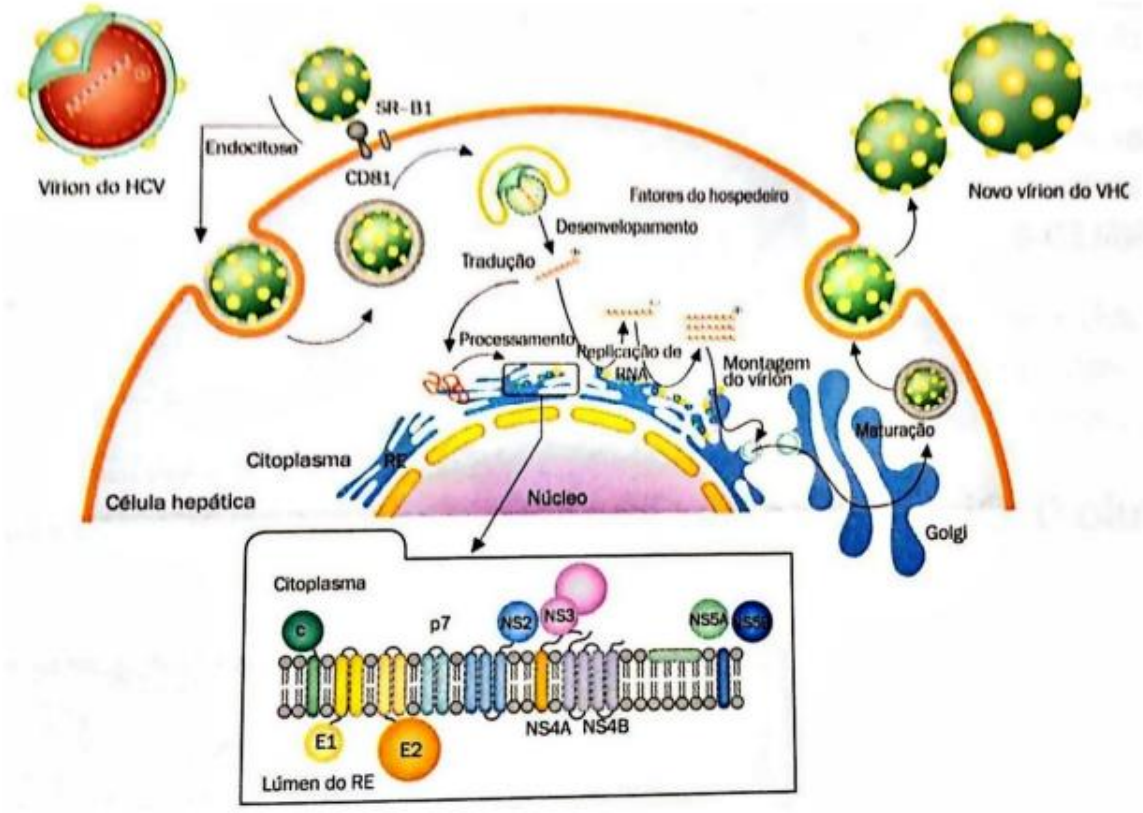
O HCV chega ao hospedeiro por meio do hepatócito e outras células sensíveis. O vírus é hepatotrópico e seu principal local de replicação é o fígado. O RNA do HCV também pode se replicar em células dendríticas, linfócitos B e células mononucleares do sangue periférico (Viso; Vasconscelos, 2010).

O CD81 e o receptor de lipoproteínas de baixa densidade, também conhecido como LDL, estão presentes na entrada da célula do hospedeiro para o HCV. Após a entrada, a

partícula perde o envelope e libera o genoma no citoplasma, iniciando o processo de tradução e replicação (Viso; Vasconscelos, 2010).

A ligação da RNT 5' ao ribossoma ocorre no RE. Em seguida, uma poliproteína é produzida por protease viral e celular para formar as proteínas estruturais e não estruturais. A fita positiva de RNA é sintetizada pela RNA polimerase dependente de NS5B e serve como base para a formação da fita negativa, que é o intermediário do processo de replicação na transcrição do genoma viral. A formação de várias fitas de polaridade positiva será moldada pela fita negativa (Poliak; Melo, 2010).

Figura 5 - Ciclo de vida do HCV



Fonte: Adaptado de Freitas, 2012.

Na fase final do ciclo, a partícula viral é montada e o vírion liberado. O processo é pouco conhecido. Foi sugerido que a interação do núcleo de proteína com o RNA genômico iniciasse a construção do vírion. Uma vez que o nucleocapsídeo se forma no citoplasma, as partículas são liberadas pela via secretora da célula. O HCV é altamente sonoro e produz e elimina aproximadamente 1.012 virions por dia, com um ciclo de vida de poucas horas (Freitas, 2012; Noorali *et al*., 2011).

A análise filogenética das sequências genômicas de 1 a 6 caracterizou seis tipos de genótipos do HCV (Figura 6). Muitos subtipos foram identificados (1a, 1b, 2a, 2b...). A

sequência de nt do HCV varia de 31 a 34 por cento e a sequência de aminoácidos é de aproximadamente 30 por cento. As sequências dos aminoácidos E2, uma região altamente assustadora, podem variar até 51% (Freitas, 2012).

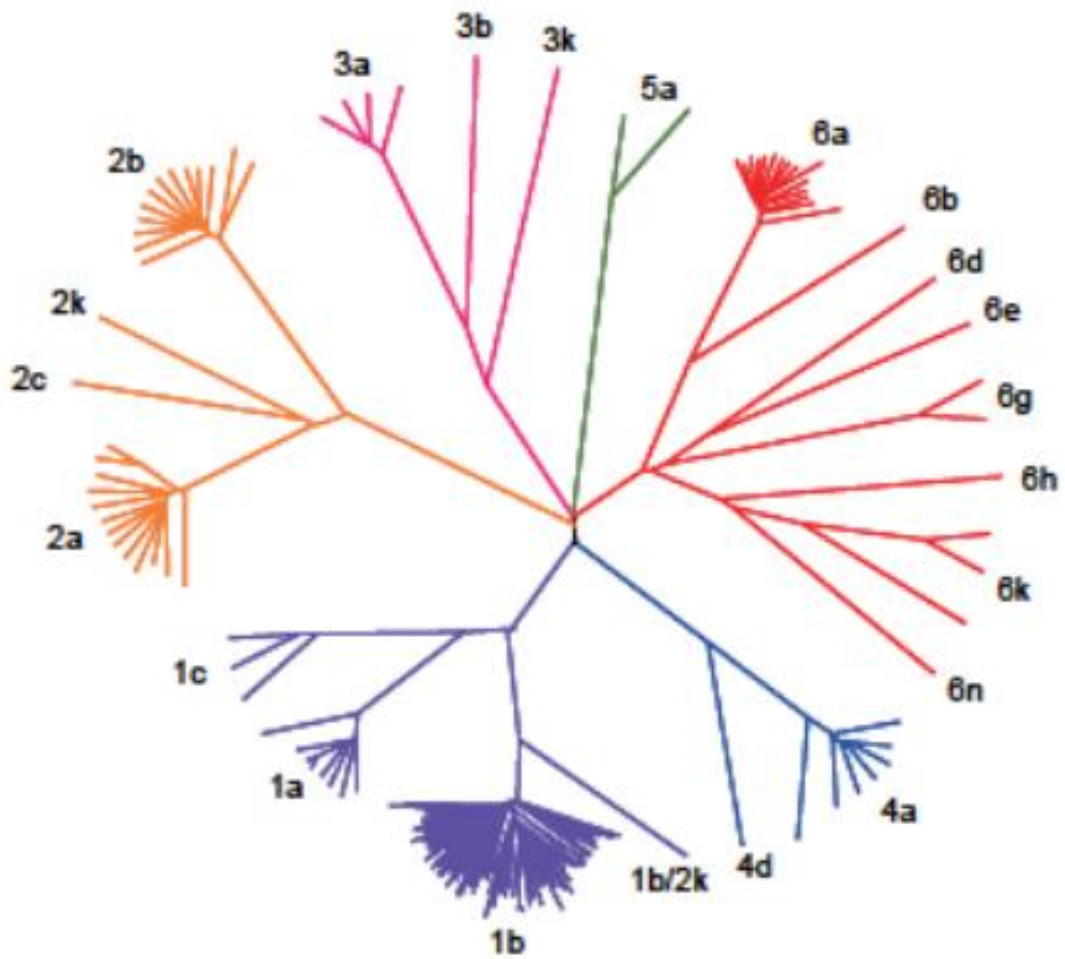
As proteínas E1 e E2 apresentam uma maior variabilidade genética. A elevada diversidade do HVR1 em E2 é resultado da forte resposta imune local por anticorpos virais específicos. Ao mesmo tempo, a RNT 5' é a mais preservada, pois exige estruturas secundárias de RNA e sequências específicas para a tradução e replicação viral (Irshad *et al*., 2010).

Um hospedeiro infectado pode sofrer lesões na mesma posição do genoma. A replicação imperfeita do vírus causa variações no genoma do HCV e seus subgrupos, que são chamadas de quase-espécies (Timm; Roggeendorf, 2007).

Uma análise clonal de HV1 revelou que a população viral de um único indivíduo é extremamente alterada, mas as sequências genômicas permanecem filogeneticamente relacionadas. As espécies podem desempenhar um papel significativo no evento de transmissão. O número de cópias de RNA pode ser limitado dependendo da rota, o que significa que não pode revelar a verdadeira complexidade da diversidade do doador. Esse fenômeno foi transmitido em chipanzés e infecção por transmissão sexual (Timm; Roggeendorf, 2007).

A caracterização clínica e epidemiológica da doença depende da identificação dos genótipos. A progressão e a severidade variam entre as cepas. O tipo de genótipo também determina a eficiência da resposta ao interferon. Os genótipos 1 não responderam tão bem quanto os genótipos 2 e 3. Além disso, como o tipo 1, o tipo 4 requer um tratamento prolongado devido à sua baixa resposta ao interferon. A distribuição global e as rotas de transmissão de vários genótipos estão bem definidas (Araújo *et al*., 2011).

Figura 6 - Árvore filogenética do genoma completo do VHC, representando os 6 genótipos (1 a 6) e seus subtipos (representados pelas letras)



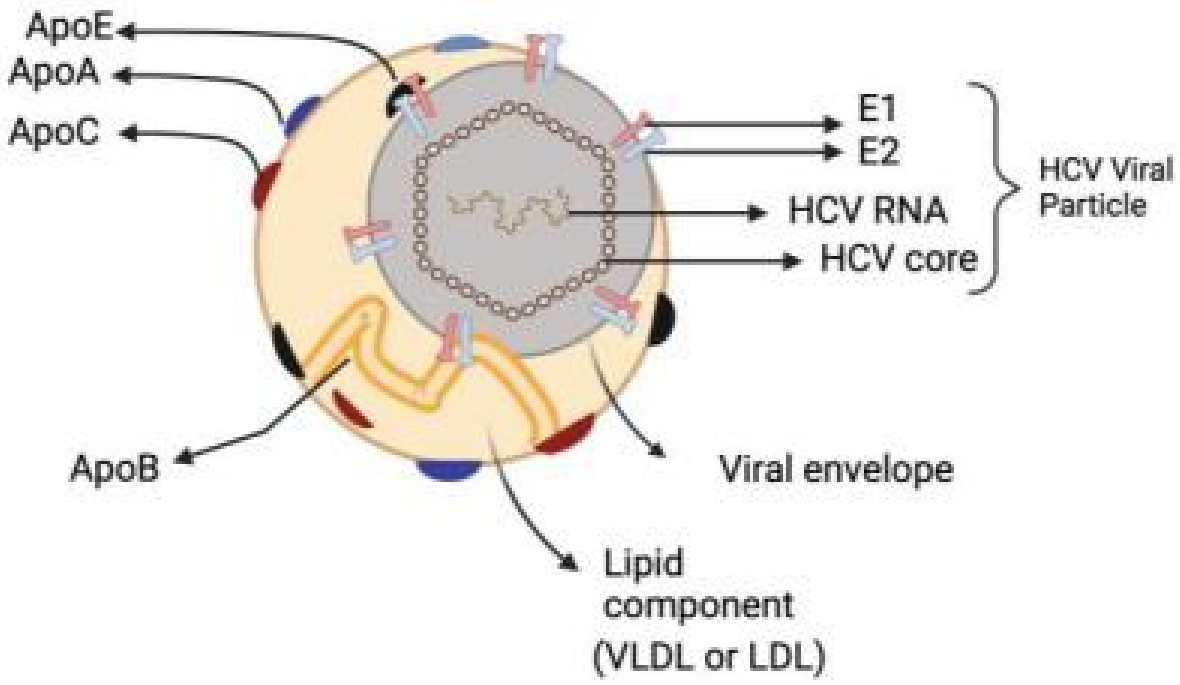
Fonte: Adaptado de Timm e Roggeendorf, 2007.

A característica mais notável das partículas infecciosas do HCV é sua densidade flutuante, que é muito baixa e heterogênea para um vírus de RNA envelopado. Partículas híbridas conhecidas como "lipoviropartículas" ou LVP são formadas quando as partículas de HCV são separadas do compartimento extracelular do paciente (Olzmann; Carvalho, 2019).

Os LVPs são feitos de componentes virais (um nucleocapsídeo com o genoma de RNA de fita simples que está ligado à proteína central viral e contém as glicoproteínas de superfície E1 e E2), bem como várias apolipoproteínas (como apoE, apoB, apoCI, apoCII e apoCIII) (Figura7) (Olzmann; Carvalho, 2019).

Isto resulta em HCV com características de baixa densidade dispersas por uma ampla faixa de gradientes de densidade entre 1,03 e 1,20 g/cm3. Além disso, as partículas do HCV têm níveis de lipídios e ésteres de colesterol semelhantes às lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e VLDL. A presença destas apolipoproteínas altera a estabilidade do HCV e a suscetibilidade a anticorpos neutralizantes, permitindo que o vírus se ligue a vários receptores de lipoproteínas e entre (Olzmann; Carvalho, 2019).

Figura 7 - Lipoviropartículas do vírus da Hepatite C (LVP)



Fonte: Elgretli *et al*. 2023.

A partícula altamente infecciosa do HCV corresponde a uma partícula híbrida composta por componentes VLDL ou LDL e componentes virais denominada LVP. VLDL: lipoproteínas de muito baixa densidade; LDL: lipoproteína de baixa densidade.

A interação do HCV com vários elementos relacionados aos lípidos facilita a replicação viral após a liberação do genoma do HCV no citosol. O retículo endoplasmático rugoso está pronto para traduzir o RNA de fita simples de sentido positivo. O complexo ribossomo-RNA então se conecta à membrana do retículo endoplasmático, iniciando assim a tradução da poliproteína do HCV (Elgretli *et al*., 2023).

Uma região estrutural altamente conservada chamada sítio interno de entrada do ribossomo (IRES) e o sítio de ligação do microRNA-122, que estão no 5o'UTR, controlam a tradução do genoma do HCV. O 5'UTR IRES é responsável pela tradução do RNA viral do HCV, o que o ajuda a se conectar à subunidade ribossômica. O microRNA-122 é um microRNA humano específico do fígado que tem um papel importante na replicação viral do HCV nas células do fígado. A ligação do microRNA-122 ao RNA viral é intrigante porque leva a uma regulação positiva do RNA do HCV e dos genes relacionados ao colesterol plasmático e ao metabolismo hepático de ácidos graxos (Elgretli *et al*., 2023).

O processo de tradução produz uma poliproteína de cerca de 3.000 aminoácidos, que então é processada proteolíticamente no RE rugoso por proteases celulares e virais. O resultado

consiste em dez proteínas maduras do HCV, que incluem proteínas estruturais e não estruturais. Após a produção de proteínas virais, o pirofosfato geranilgeranil é um processo pelo qual as proteínas não estruturais são integradas ou conectadas à membrana do retículo endoplasmático. O geranilgeranil pirofosfato, um produto da via biossintética do colesterol, desempenha um papel importante na interação entre proteínas e membranas virais, principalmente devido à quantidade de ácidos graxos presentes nas células. A replicação viral do HCV é bloqueada pelo comprometimento das proteínas dos ácidos graxos (Elgretli *et al*., 2023).

Para formar um aglomerado de vesículas de membrana dupla rica em colesterol, que estão associadas a gotículas lipídicas intracelulares (LD), os virais NS4B e NS5A estimulam a lipase lipídica celular. A teia membranosa, que serve como local para a replicação viral, é formada por isso. Várias proteínas de transferência lipídica, incluindo a proteína Niemann-Pick C1, que conduz o colesterol derivado do LDL para a rede membranosa, parecem desempenhar um papel importante no processo de atração do colesterol para a rede membranosa. Existe um microscópio entre os inibidores farmacológicos da proteína Niemann-Pick C1 e uma redução do colesterol nos locais de replicação, o que resulta em uma diminuição da replicação viral do HCV (Elgretli *et al*., 2023).

A replicação do RNA viral recém-sintetizado é feita por proteínas não estruturais dentro da teia membranosa. O genoma de RNA positivo serve como modelo para as cadeias negativas de RNA do HCV no processo catalisado pela NS5B, uma RNA polimerase dependente de RNA. Como resultado, as cadeias recém-criadas servem como modelos para a síntese de cadeias positivas de ARN de HCV. O processo de tradução produz novas proteínas virais e novas cadeias de RNA. A montagem de novas partículas do HCV pode começar após a formação de cadeias positivas de RNA do HCV e proteínas estruturais virais (Elgretli *et al*., 2023).

Acredita-se que os genomas replicados devem ser liberados da teia membranosa para entrar em contato com a proteína central que forma a cápside do virião, iniciando assim a montagem do virião. As vias de biogênese de LD e VLDL foram identificadas por vários estudos como os principais responsáveis pela montagem do HCV pelas células hospedeiras (Elgretli *et al*., 2023).

Acredita-se que a ligação entre a proteína central e o LD ocorre nos estágios iniciais da montagem do HCV. O retículo endoplasmático produz organelas de armazenamento citosólico chamadas LD, que são compostas de triglicerídeos e ésteres de colesterol rodeados por monocamadas de fosfolipídios com uma variedade de proteínas em sua superfície. Os dois domínios D1 e D2 compõem a proteína central, e o domínio D2 mede a interação núcleo-LD.

A produção falecida de HCV é causada pela interrupção da associação núcleo LD por mutação D2 (Cosset *et al*., 2020).

A diacilglicerol aciltransferase 1 do hospedeiro - uma enzima envolvida na síntese de triglicerídeos no retículo endoplasmático e na morfogênese de LD e VLDL - é acreditada ser o principal determinante da capacidade do núcleo de detecção de LD. Como está localizada no LD, a proteína central pode fornecer as proteínas E1 e E2 do envelope do ER e o RNA do HCV recém-sintetizado da rede membranosa. Acredita-se que a proteína NS5A facilita o transporte do RNA viral para o LD, permitindo que a proteína central o encapsule. A interação do NS5A com o domínio D1 da proteína principal é necessária para este processo (Gawlik *et al*., 2014).

O complexo núcleo-cápside então migra para a membrana do retículo endoplasmático. Lá, ele interage com as proteínas E1/E2 virais para formar o envelope. Isso é feito por brotamento no retículo endoplasmático em locais de lipoproteínas, onde a lipidação pode ocorrer por interação entre o vírion e as lipoproteínas. A proteína microssomal de transferência de triglicerídeos (MTP), apoB e apoE estão ligadas à montagem do HCV e à via de síntese e extensão do VLDL. Para produzir uma partícula pré-VLDL, a lipificação da apoB-100 é mediada pelo MTP. Para formar o VLDL, o pré-VLDL é posteriormente fundido com gotículas ricas em triglicerídeos (Elgretli *et al*., 2023; Tiwari; Siddiqui, 2012).

A incorporação de apo-E e apo-CIII na superfície do LD parece ser mediada por inibidores de MTP. A comunidade do HCV é mais afetada pelos inibidores do MTP do que pelo VLDL. Os complexos de replicação do HCV, que foram isolados de células de hepatoma humano, contêm todas as proteínas permitidas para a montagem do VLDL. O HCV maduro está ligado ao VLDL e, como LVP, é liberado pela via de coordenação do VLDL (Cosset *et al*., 2020).

A hepatite C é uma das principais causas de doença hepática e um grande problema de saúde pública global. A hepatite C tornou-se mais comum no mundo recentemente, embora o vírus tenha sido encontrado pela primeira vez em 1989 e anteriormente era conhecido como hepatite não-A ou não-B. Três médicos receberam o prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina em outubro de 2020 por suas pesquisas sobre o vírus da hepatite C (Santa Catarina, 2022).

2.5. Epidemiologia, transmissão, diagnóstico e prevenção do HCV

A hepatite C é considerada uma epidemia mundial. No Brasil, um modelo matemático desenvolvido em 2016 estimava que cerca de 657 mil pessoas tinham infecção ativa pelo HCV e, portanto, indicação de tratamento. Entre os anos de 1999 a 2018, foram notificados 359.673

casos de hepatite C no Brasil. A maior parte dos indivíduos infectados pelo HCV desconhece seu diagnóstico (Brasil, 2022).

A maior prevalência de hepatite C está entre pessoas que têm idade superior a 40 anos, sendo mais frequentemente encontrada nas regiões Sul e Sudeste do país. Pessoas submetidas a hemodiálise, privados de liberdade, usuários de drogas e pessoas vivendo com HIV são exemplos de populações mais vulneráveis à infecção pelo HCV (Brasil, 2022).

Atualmente, são conhecidos seis genótipos do vírus C da hepatite. O genótipo 1 é o mais prevalente no mundo, sendo responsável por 46% de todas as infecções pelo HCV, seguido pelo genótipo 3 (30%). O mesmo se observa no Brasil, com pequenas variações na proporção de prevalência desses genótipos (Brasil, 2022).

A transmissão do HCV pode acontecer por:

- Reutilização ou falha de esterilização de equipamentos médicos ou odontológicos;
- Contato com sangue contaminado,
- Pelo compartilhamento de agulhas, seringas e outros objetos para uso de drogas (cachimbos);
- Falha de esterilização de equipamentos de manicure;
- Reutilização de material para realização de tatuagem;
- Procedimentos invasivos (ex.: hemodiálise, cirurgias, transfusão) sem os devidos cuidados de biossegurança;
- Uso de sangue e seus derivados contaminados;
- Relações sexuais sem o uso de preservativos (menos comum);
- Transmissão da mãe para o filho durante a gestação ou parto (menos comum).

O surgimento de sintomas em pessoas com hepatite C é muito raro; cerca de 80% delas não apresentam qualquer manifestação. Por isso, a testagem espontânea da população prioritária é muito importante no combate a esse agravo (Brasil, 2022).

Em geral, a hepatite C é descoberta em sua fase crônica. Normalmente, o diagnóstico ocorre após teste rápido de rotina ou por doação de sangue. Esse fato reitera a importância da realização dos testes rápidos ou sorológicos, que apontam a presença dos anticorpos anti-HCV. Se o teste de anti-HCV for positivo, é necessário realizar um exame de carga viral (HCV-RNA) para confirmar a infecção ativa pelo vírus. Após esses exames, o paciente poderá ser

encaminhado para o tratamento, ofertado gratuitamente pelo SUS, com medicamentos capazes de curar a infecção e impedir a progressão da doença (Brasil, 2022).

Não existe vacina contra a hepatite C. Para evitar a infecção, é importante:

- Não compartilhar com outras pessoas qualquer objeto que possa ter entrado em contato com sangue (seringas, agulhas, alicates, escova de dente etc.);
- Usar preservativo nas relações sexuais;
- Não compartilhar quaisquer objetos utilizados para o uso de drogas;
- Toda mulher grávida precisa fazer, no pré-natal, os exames para detectar as hepatites B e C, o HIV e a sífilis. Em caso de resultado positivo, é necessário seguir todas as recomendações médicas. O tratamento da hepatite C não está indicado para gestantes, mas após o parto a mulher deverá ser tratada (Brasil, 2021).

Alguns cuidados também devem ser observados nos casos em que se sabe que o indivíduo tem infecção ativa pelo HCV, para minimizar as chances de transmissão para outras pessoas. As pessoas com infecção devem: i) ter seus contatos sexuais e domiciliares e parentes de primeiro grau testados para hepatite C; ii) não compartilhar instrumentos perfurocortantes e objetos de higiene pessoal ou outros itens que possam conter sangue; iii) cobrir feridas e cortes abertos na pele; iv) limpar respingos de sangue com solução clorada; v) não doar sangue ou esperma (Brasil, 2022).

2.6. Doença Renal Crônica Terminal e vírus da Hepatite C

Devido ao tratamento prolongado em diálise, exposição hospitalar e parenteral, transfusão de sangue, imunodepressão e outros fatores, os pacientes renais dialíticos são mais suscetíveis às hepatites virais B e C comparados a população em geral (Arruda; Flores, 2022).

A Organização Mundial da Saúde confirma que o acesso ao diagnóstico e tratamento adequado ainda é insuficiente, embora a terapia atual possa curar mais de 95% dos indivíduos com hepatite C. De acordo com dados do Censo de Diálise da Sociedade Brasileira de Nefrologia de 2022, 2,5% dos pacientes em diálise no Brasil possuíam sorologia positiva para o HCV. A prevalência é significativamente maior na população de pacientes em diálise do que na população geral. Isso indica que cerca de 4.000 pacientes em diálise, de um total estimado de 153.831, têm HCV, de acordo com a mesma fonte (Constancio, *et al.,* 2019; Nerbass, 2023).

Devido ao fato de que menos de 30% das unidades de terapia renal substitutiva no Brasil terem participado voluntariamente do mais recente Censo de Diálise, é possível que esses dados

sejam subestimados. De fato, um levantamento realizado no país indica que a prevalência de sorologia positiva pode ser de até 6,5%. (SESSO *et al*., 2020).

Dados do Center for Disease Control and Prevention (CDC) indicam que mais da metade dos surtos de hepatite C ocorreram em instalações de hemodiálise entre 2008 e 2015. A baixa aderência às medidas de precaução, a falta de detecção precoce de casos suspeitos e a falta de encaminhamento para tratamento são alguns dos fatores que estão diretamente associados à presença da hepatite C e ao tratamento de pacientes dialíticos pelos profissionais de saúde (Abreu; Brabo; Ferraz, 2022).

Os pacientes que dialisam próximo ao paciente infectado, e não na mesma máquina, apresentam maior risco de contrair HCV, de acordo com vários estudos com análise filogenética. Isso enfatiza a importância dos cuidados de higiene entre as trocas de turno (Abreu; Brabo; Ferraz, 2022).

É importante lembrar que o vírus HCV pode permanecer na superfície por pelo menos 16 horas, mesmo que não haja sangue visível. Uma variedade de equipamentos, como máquinas de hemodiálise, conectores, bandejas de pacientes e pias para lavagem de fístulas, apresentam níveis elevados de sangue não visíveis e HCV-RNA em superfícies, de acordo com pesquisas (Constancio *et al*., 2019).

O ambiente de hemodiálise é altamente propenso à soroconversão ou reinfecção, pois a transmissão do HCV ocorre principalmente por contato com produtos sanguíneos contaminados. A admissão de pacientes infectados e não confirmados também aumenta a probabilidade de surtos (mais de um caso). Isso significa que vários fatores de violação do protocolo são frequentemente encontrados quando a hepatite C é transmitida por hemodiálise (Abreu; Brabo; Ferraz, 2022).

Para reduzir a soroconversão do HCV, é necessário: manter os padrões universais de segurança em diálise e programas de educação continuada multiprofissional; observar os protocolos de admissão de pacientes novos, em trânsito ou internados, verificando a origem ambulatorial, hospitalar, transferência ou trânsito; verifique a história recente de fatores de risco, como uso de drogas endovenosas, transfusão de derivados do sangue, além de valorizar queixas clínicas e exame físico suspeitos, bem como checar sorologias virais e valores de transaminases prévios (Abreu; Brabo; Ferraz, 2022).

O desafio ainda é maior no diagnóstico precoce da infecção pelo vírus nessa população, pois a maioria dos casos é assintomático durante a infecção aguda, os testes diagnósticos são menos sensíveis e muitos deles evoluem para viremia intermitente (Abreu; Brabo; Ferraz, 2022).

Devido à falta de vacinas contra o vírus da hepatite C e à falta de profilaxia após exposição, os esforços devem se concentrar em eliminar a hepatite C nas clínicas de hemodiálise. A soroconversão deve ser evitada, os surtos devem ser controlados e os casos relatados devem ser tratados rapidamente (Abreu; Brabo; Ferraz, 2022).

A eliminação do HCV, nas unidades de diálise, aumentaria a chance de pacientes em hemodiálise não infectados de não contaminação pelo HCV e permitiria que pacientes curados tivessem maior chance de não reinfecção pelo HCV. A eliminação do HCV também permitiria que os profissionais da área de saúde tivessem menor risco de se contaminarem por si mesmos e transmitirem a doença para aqueles suscetíveis a contrair a doença (Abreu; Brabo; Ferraz, 2022).

Os pacientes com hepatite C em hemodiálise quando comparados aos pacientes com anti-HCV negativo, apresentam pior qualidade de vida, maior probabilidade de hospitalização, óbito por causa cardiovascular e maior chance de desenvolver cirrose e carcinoma hepatocelular (Abreu; Brabo; Ferraz, 2022).

Alguns estudos recentes descobriram uma relação entre carcinoma de células renais e infecção pelo vírus da hepatite C, o que indica que o HCV pode ser oncogênico nos renais. Indivíduos com infecção crônica por HCV tiveram duas vezes mais casos de câncer de células renais em uma idade significativamente mais jovem do que indivíduos sem infecção. Duas razões principais estão ligadas à hepatite C e à doença renal crônica. A primeira é que pacientes com doença renal crônica podem ser expostos ao vírus durante a diálise. A segunda é que a infecção pelo HCV pode causar doença renal diretamente. O tratamento da hepatite crônica C é significativamente alterado pelos antivirais de ação direta, que oferecem curas mais curtas, bem toleradas e altamente eficazes (Brasil, 2020a).

Como as hepatites virais podem ser transmitidas por diversas vias, de acordo com o documento "Hepatites Virais: O Brasil está atento" do Ministério da Saúde (Brasil, 2008). As vias fecal-oral (hepatites A e E) estão relacionadas à higiene básica, higiene dos alimentos e higiene pessoal; via parenteral (hepatites B, C e D) são transmitidas por transfusão. Os pacientes que realizam hemodiálise devem fazer exames laboratoriais a cada seis meses para priorizar o tratamento e o diagnóstico precoce da hepatite viral (Arruda; Flores, 2022; Brasil; 2009).

2.7. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde

O Protocolo Clínico e as Diretrizes Terapêuticas para hepatite C e coinfecções (aprovado pela Portaria no 84 de 19 de dezembro de 2018) e a Nota técnica 280/2023 fornecem as Orientações sobre as Diretrizes de Tratamento da Hepatite C. Atualmente o tratamento

medicamentoso está indicado para todas as pessoas com hepatite C, seja a infecção aguda ou crônica com os Antivirais de Ação Direta (DAA), os quais são pangenotípicos, ou seja, apresentam altas taxas de cura, independentemente do genótipo do HCV envolvido na infecção. Isso significa que a realização de exames de genotipagem antes da escolha de um esquema terapêutico não é necessária (Brasil, 2020a; Brasil, 2023).

A escolha do esquema inicial para nunca tratados com DAA ou já tratados e curados previamente depende do estadiamento hepático que pode resultar em três categorias: sem cirrose, cirrose compensada ou cirrose descompensada. O sofosbuvir com daclatasvir são recomendados para pacientes sem cirrose, sofosbuvir com velpatasvir para os demais. Pacientes sem cirrose descompensada tratam por 12 semanas. Em caso de cirrose descompensada o tratamento deve ser estendido para 24 semanas. O tratamento do paciente com DRCT é semelhante ao da população geral, descrito anteriormente (Brasil, 2020a; Brasil, 2023).

2.8. Desafios do tratamento da Hepatite C no paciente DRCT

A presença do vírus da hepatite C, nas unidades de diálise, ainda é um desafio frequente enfrentado pelos médicos nefrologistas, no Brasil, os quais precisam interpretar testes sorológicos e criar estratégias para proteger os pacientes que podem estar contaminados pelo HCV. A SBN e a SBH adotaram como posicionamento, em relação aos tópicos que devem ser considerados rotina, a necessidade de ampliar e viabilizar, no SUS, o diagnóstico de HCV por meio da interpretação da sorologia e da análise do RNA viral. Além disso, é necessário maior sinergismo entre os nefrologistas e hepatologistas, para disponibilizar as novas drogas para o tratamento do HCV de pacientes portadores de DRCT, em especial aqueles em diálise, levando a cura e modificando radicalmente o desfecho clínico no que diz respeito aos resultados do transplante renal e ao desenvolvimento de doença hepática crônica (Constancio *et al.*, 2019).

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

- Analisar a distribuição espacial da associação da Hepatite C/DRCT e seus fatores de risco, associada a variáveis socioeconômicas e de políticas públicas, no estado do Pará, no período de 2021 a 2023.

3.2. Objetivos específicos

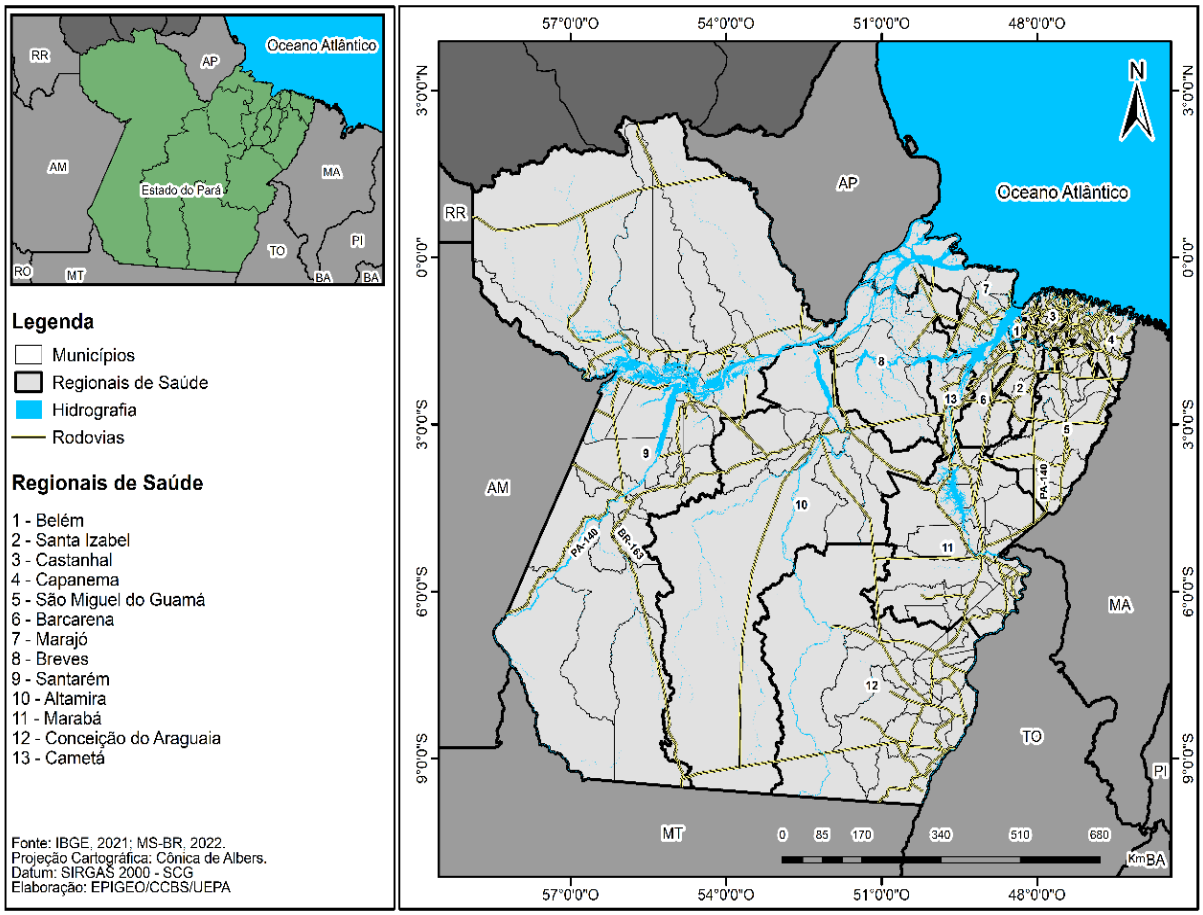
- Analisar a distribuição espacial da associação da associação da Hepatite C/DRCT e suas condicionantes de cobertura de atenção primária à saúde e de Índice de Desenvolvimento Humano por Regionais de Saúde, no estado do Pará;
- Descrever o acesso dos portadores da associação da Hepatite C/DRCT aos serviços especializados de atenção à saúde relacionado ao sexo e à faixa etária, por Regional de Saúde, no estado do Pará;
- Caracterizar as áreas com maior expressividade epidemiológica da associação estudada e seus fatores de riscos geográficos e de políticas públicas de saúde, considerando as Regionais de Saúde do estado do Pará.

4. METODOLOGIA

Trata-se de um projeto descritivo, transversal e ecológico. Os estudos descritivos têm por objetivo determinar a distribuição de doenças ou condições relacionadas à saúde, segundo o tempo, o lugar e/ou as características dos indivíduos. Os estudos ecológicos comparam a ocorrência da doença/condição relacionada à saúde e a exposição de interesse entre agregados de indivíduos para verificar a possível existência de associação entre elas. Em um estudo ecológico típico, medidas de agregados da exposição e da doença são comparadas (Costa; Barreto, 2003; Morgenstern, 1998).

Este estudo foi desenvolvido no estado do Pará, localizado na região norte do Brasil, possuindo uma área de 1.245.870,70 km2 e uma população de 8.120.131 habitantes. Este território foi analisado tomando como referência a divisão do estado em 13 Regionais de Saúde, que são responsáveis pelas políticas públicas de acompanhamento e promoção de saúde, quais são, a de Belém, Santa Izabel, Castanhal, Capanema, São Miguel do Guamá, Barcarena, Marajó, Breves, Santarém, Altamira, Marabá, Conceição do Araguaia e Cametá, dividido em 13 Regionais de Saúde, quais sejam, a de Belém, Santa Izabel, Castanhal, Capanema, São

Figura 8 - Distribuição espacial das Regionais de Saúde do Estado do Pará



Fonte: EPIGEO/CCBS/UEPA.

Miguel do Guamá, Barcarena, Marajó, Breves, Santarém, Altamira, Marabá, Conceição do Araguaia e Cametá, apresentando características diferenciadas em relação à sua socioeconomia, geopolítica, hidrografia, rodovias, demografia e políticas públicas em saúde, conforme pode ser observado na Figura 8 abaixo (IBGE, 2023).

Foram utilizados dados epidemiológicos dos pacientes acometidos pela associação da Hepatite C/DRCT, no estado do Pará, no período de janeiro de 2021 a dezembro de 2023. Os dados foram obtidos na Secretaria Municipal de Saúde de Belém (SESMA), Secretaria Estadual de Saúde do Pará (SESPA) e dos prontuários dos pacientes nas clínicas de hemodiálise do estado do Pará, vinculadas ao SUS, a partir do preenchimento de formulário estruturado de caráter objetivista, com garantia de anonimato, sendo utilizado o Termo de Compromisso de Utilização de Dados (TCUD).

O trabalho considerou como variáveis epidemiológicas o sexo, a faixa etária, o município do paciente, a escolaridade, a renda, os fatores de risco para HCV, o recebimento de tratamento para HCV, presença de comorbidades, paciente em hemodiálise nos últimos anos e a ocupação do paciente.

Os dados de políticas públicas referentes à cobertura da atenção básica em saúde e os relacionados à ocorrência da HAS e/ou DM2, por Regional de Saúde, foram extraídos do Plano Estadual de Saúde da SESPA, nas bases de dados da Fundação Amazônia de Amparo a Estudos e Pesquisas (FAPESPA) e do Ministério da Saúde (MS). Os dados sobre indicadores socioeconômicos relacionados ao Índice de Desenvolvimento Humano Municipal Médio (IDHM-Médio), dos municípios que compõem as Regionais de Saúde, foram coletados nas bases de dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

Após a obtenção dos dados, foi realizada a depuração dos mesmos no sentido da retirada de inconsistências, duplicações e incompletudes, com a utilização do software TabWin 36b. Posteriormente, foi realizado o cálculo dos percentuais dos dados relacionados às variáveis epidemiológicas. Na sequência, os dados foram analisados através do teste estatístico não paramétrico qui-quadrado de proporções esperadas iguais, com p-valor $< 0,05$, através do programa Bioestat 5.4.

Os dados foram georreferenciados em laboratório, levando em consideração a sua localização, com a utilização do Google Earth Pro, para o desenvolvimento de um Banco de Dados Geográficos (BDGEO). Nas análises da ocorrência da doença e sua associação com variáveis socioeconômicas e de políticas de saúde foram utilizadas estatísticas espaciais da distribuição dessas variáveis, usando a técnica de fluxo, além da confecção de mapas coropléticos, com a utilização do software ArcGIS 10.5.1.

No que concerne aos riscos, esses foram mínimos, considerando que foram usados dados secundários, garantindo o sigilo da identificação dos pacientes. Com relação aos benefícios, foram enriquecedores, pois o desenvolvimento do projeto contribuiu para ganho de conhecimento e entendimento na área, que carece de atualização de indicadores epidemiológicos e uma crítica relacionada a oferta e demanda de serviços de saúde para o problema estudado, no sentido de auxiliar o planejamento de políticas públicas para mitigação dos impactos epidemiológicos do HCV na população dialítica do estado.

Este trabalho recebeu apoio logístico e financiamento parcial do Laboratório de Epidemiologia e Geoprocessamento da Amazônia – EPIGEO/DSCM/CCBS/UEPA.

O presente projeto foi encaminhado ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) em Seres Humanos, do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde (CCBS/UEPA), conforme prevê a resolução número 466/12 do CNS/MS, que trata de pesquisa em seres humanos, aprovado em 29/11/2023, com CAAE 74507223.0.00000.5174. Projeto foi submetido ainda aos Núcleos de Ensino e Pesquisa da SESMA e SESPA, para obtenção de informações acerca da subpopulação DRCT e vírus C.

5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Considerando a complexidade das relações observadas entre a associação Hepatite C/DRCT e suas condicionantes, os resultados e as discussões derivados do processamento dos dados das variáveis foram divididos em duas abordagens territoriais. A primeira, em relação ao estado do Pará tendo como referência a sua divisão em termos de Regionais de Saúde e a segunda concernente à 1ª Regional de Saúde de Belém, devido a mesma ter apresentado um cenário epidemiológico com especificidades associadas ao seu grande número de casos, à sua demografia, às suas políticas públicas de saúde e à sua geografia, oportunizando a necessidade de uma análise mais detalhada, conforme a descrição subsequente.

5.1. Análise do perfil epidemiológico da associação Hepatite C/DRCT no Pará

Neste estudo, foram analisados 82 casos da associação da Hepatite C/DRCT nas Regionais de Saúde do estado do Pará, no período de 2021 a 2023. O perfil epidemiológico mostrou maior expressividade de indivíduos acometidos pela associação estudada no sexo masculino (63,41%) e faixa etária adultos em idade produtiva (51,22%), no qual apenas a primeira variável apresentou significância estatística.

O fato de o perfil epidemiológico ter mostrado o predomínio do sexo masculino em idade economicamente ativa, aponta para o impacto social e econômico da ocorrência da associação estudada. A idade economicamente ativa refere-se ao período da vida em que uma pessoa está apta para trabalhar e contribuir para a economia. No Brasil, essa faixa etária é definida entre 18 e 64 anos, conforme o IBGE (IBGE, 2023).

Neste contexto, Cassini *et al*. (2010) explica que o maior risco de declínio da função renal no sexo masculino está relacionado a menor frequência de procura pelo serviço de saúde, contribuindo para o início tardio do tratamento de causas primárias de DRCT, como HAS e DM2, o que eleva a propensão dos homens ao desenvolvimento de complicações associadas a essas patologias, implicando no absenteísmo laboral precoce. Assim, a associação desses agravos por acometer principalmente essa população, impacta diretamente sobre os serviços do Instituto Nacional do Seguro Social (INSS), devido os afastamentos laborais por doença, sobrecarregando os serviços de saúde e seguridade social, como outras associações entre doenças infecciosas e crônicas (Murrugarra *et al*., 2023; Souza *et al.*, 2022).

Ademais, em trabalho acerca dos impactos dos estereótipos de gênero relacionados à condição de saúde, os homens tendem a enxergar a doença como um sinal de fraqueza e rejeitar a possibilidade de adoecer. Essa crença de invulnerabilidade não só contribui para a menor

procura pelos serviços de saúde por parte da população masculina, mas também favorece a maior exposição a situações de risco, a exemplo de sexo desprotegido, uso de drogas injetáveis, tabagismo, etilismo e sedentarismo, apontados como fatores de risco para a infecção pelo HCV e para a DRCT, conforme observado por Coutinho *et al*. (2014).

A maior prevalência de casos masculinos nas RS do Pará está em conformidade com os resultados publicados por Moia *et al*. (2014), que encontraram o sexo masculino como mais expressivo nos pacientes com doença renal crônica e hepatite C submetidos a hemodiálise em Belém do Pará. Outro trabalho relacionado a essa casuística foi realizado por Mello *et al.* (2017), que analisou a população em hemodiálise em uma Unidade de Nefrologia da cidade de Macapá, no estado do Amapá, onde constatou que a maioria dos pacientes em serviço de terapia renal substitutiva eram homens adultos.

No que diz respeito à faixa etária da população estudada foi observada maior expressividade em adultos, em idade produtiva. Neste contexto, o trabalho de Cabeça *et al*. (2019) investigou o perfil epidemiológico de 336 pacientes dialíticos atendidos no município de Belém e constatou alta prevalência de DRCT em indivíduos com idade menor que 60 (62,3%), em comparação com idosos (37,7%). Corroborando com o resultado encontrado, o estudo de Leão, Pace e Chebli (2010) sobre infecção pelo vírus da hepatite c em pacientes em hemodiálise com média de idade de 55 anos, em uma clínica de Juiz de Fora.

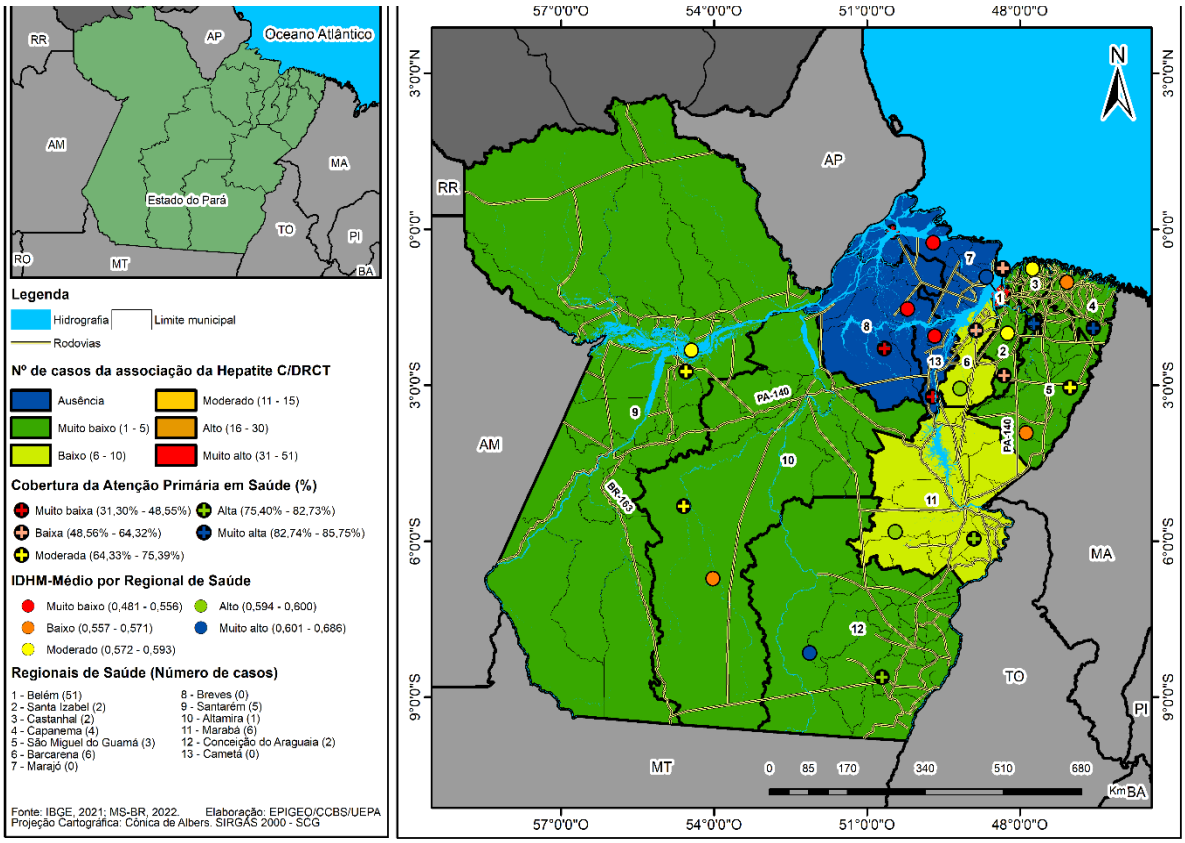
Em contraste com a faixa etária predominante encontrada, Sarmento *et al*. (2018) analisou prontuários de 830 pacientes em hemodiálise atendidos em Fortaleza, capital do estado do Ceará e observou maior prevalência em indivíduos com 60 a 69 anos (22%). Do mesmo modo, Silva *et al*. (2022) avaliou 195 prontuários de pacientes atendidos em unidade de hemodiálise da cidade de Campo Mourão, no estado do Paraná, verificou maior predominância na faixa etária entre 61 e 70 anos (26,15%). Estes fatos podem estar associados ao processo evolutivo principalmente da DRCT enquanto uma doença crônica.

5.2. Distribuição espacial dos casos da associação Hepatite C/DRCT e sua relação com fatores socioeconômicos e de políticas públicas em saúde, no estado do Pará

Os resultados da análise espacial mostraram uma ocorrência de casos muito alta na 1ª RS, baixa na 6ª e 11ª, muito baixa na 2ª, 3ª, 4ª, 5ª, 9ª, 10ª e 12ª. Sendo que, a 7ª, a 8ª e a 13ª RS não apresentaram casos da associação descrita. Com relação ao IDHM-Médio, este indicador foi muito alto na 1ª e 12ª RS, alto na 6ª e 11ª, moderado na 2ª, 3ª e 9ª, baixo na 4ª, 5ª e 10ª e muito baixo na 7ª, 8ª e 13ª. No que se refere ao percentual de cobertura da Atenção Primária à Saúde (APS), este valor foi considerado muito alto na 3ª e 4ª RS, alto na 11ª e 12ª, moderado

na 5ª, 9ª e 10ª, baixo na 1ª, 2ª e 6ª e muito baixo na 7ª, 8ª e 13ª. Este cenário foi descrito em conformidade com a Figura 9.

Figura 9 - Distribuição da associação da Hepatite C/DRCT relacionada ao IDHM-Médio e à cobertura da Atenção Primária à Saúde, por Regional de Saúde do estado do Pará (2021 a 2023)



Fonte: EPIGEO/CCBS/UEPA, 2024.

Considerando que o estado do Pará apresenta uma grande dimensão territorial, com particularidades geográficas, socioeconômicas e de políticas públicas em saúde relacionadas aos seus municípios, esta unidade da federação está inserida em um contexto de grande complexidade no que diz respeito a gestão em saúde dos seus territórios. Desta forma, a demanda e a organização do serviço de assistência especializada, pertinente aos níveis de atenção secundária e terciária, aos pacientes com a associação da Hepatite C/DRCT constituíram-se de importantes fatores de colapso do sistema de saúde pública paraense, seja por insuficiência de oferta ou demanda de serviços e instituições que envolvem equipe profissional qualificada, ferramentas tecnológicas, métodos e processos específicos para o atendimento dos casos.

De outra forma, este problema pode estar relacionado à inadequação do dimensionamento dos serviços de saúde em função do número de casos enquanto insumo informacional voltado para o planejamento da assistência dos mesmos, conforme observado em

92,31% das RS que apresentaram ausência, muito baixa e baixa ocorrência de casos, indicando um silêncio epidemiológico. Este fato aponta para um grande problema de saúde pública, qual seja, a subnotificação de casos, possivelmente devido à precariedade da oferta dos serviços de vigilância epidemiológica das doenças indutoras da associação estudada, observada também em outras doenças infecciosas e crônicas, indicando a necessidade de ampliação dessa política pública de saúde, sobretudo nas áreas onde as variáveis acima foram observadas com essa expressividade de baixo número de casos (Pará, 2019; Silva, 2021a; Domingues *et al*., 2021)

A análise espacial dos casos da associação estudada evidenciou que a 1ª RS teve ocorrência muito alta de casos, este achado pode ser explicado pela existência de maior concentração de instituições e serviços de saúde especializados, além da execução de políticas públicas voltadas para o diagnóstico, acompanhamento e controle das hepatites virais e da DRCT na área adstrita por essa RS, que compreende a capital e alguns municípios próximos. Esta situação foi corroborada pelos estudos realizados por Gonçalves (2019b) e Morais, Rodrigues e Gerhardt (2008), que ao fazerem comparações entre serviços de saúde prestados em áreas metropolitanas, verificaram que essas apresentam maior cobertura dos mesmos.

Considerando que o IDHM-Médio é um indicador composto por três dimensões, quais sejam, a longevidade, a educação e a renda e levando em conta ainda as diferentes características dos municípios do estado do Pará, a observação da prevalência muito alta de casos da associação estudada na 1ª RS (denominada também como Regional de Saúde de Belém) pode estar relacionada ao IDHM-Médio muito alto dos municípios adstritos por essa regional, que pode denotar uma maior qualidade relativa da vida da população residente nos mesmos, contudo é necessário ressaltar a grande concentração de pobreza existente nessas áreas, sobretudo quando consideramos a expressividade demográfica da 1ª RS.

Os fatos observados anteriormente ressaltou também uma situação adversa em relação ao aparelhamento do estado considerando seus diversos fragmentos no que diz respeito à implementação de políticas públicas em saúde, sobretudo quando associadas à sua cobertura de APS na área da 1ª RS, que foi baixa apresentando precariedade na oferta de instituições e serviços para a realização de exames voltados para o acompanhamento e o controle da associação Hepatite C/DRCT, baseados em diagnósticos clínicos e laboratoriais. Este fato implica no tratamento tardio das doenças estudas, com demanda por tratamento especializado dentro da Rede de Atenção à Saúde, sobrecarregando os níveis de atenção secundária e terciária do SUS, além de aumentar o ônus da assistência às mesmas (Gonçalves *et al*., 2016; Cordeiro; Mendes, 2022).

Já com relação às 7ª, 8ª e 13ª RS foi observada a ausência de registros da Hepatite C/DRCT. Esta situação associada ao IDHM-Médio e à cobertura de APS muito baixas pode estar indicando um provável silêncio epidemiológico nestas regionais, sobretudo relacionadas com possíveis falhas nos serviços de busca ativa das doenças de base da associação. Esta situação problemática pode ser observada tanto do ponto de vista da necessidade de monitoramento contínuo do anti-HCV, da HAS e DM2 baseado em inquéritos sorológicos, antropométricos, clínicos e laboratoriais (Guimarães *et al.*, 2017; Pereira, 2015).

Esse cenário epidemiológico reflete a precariedade das condições de vida da grande parte das populações residentes nesses territórios que apresentaram IDHM e a cobertura de APS identificada como muito baixa, sinalizando a existência de áreas com grande vulnerabilidade social e econômica como os municípios de Chaves, Melgaço, Oeiras do Pará, que são emblemáticos dessa situação, apresentando de forma geral, aproximadamente menos de 5% de sua população com alguma ocupação formal (IBGE, 2023). Estes municípios são pertencentes às regionais do Marajó, Breves e Cametá, respectivamente, que tem apresentado historicamente de forma sistemática, processual e contínua o estabelecimento de iniquidades em saúde como a baixa presença de profissionais especializados nos municípios dessas RS. Este contexto é agravado ainda pelas grandes distâncias e dificuldades de acesso aos serviços de saúde oferecidos nessas áreas. O somatório dessas variáveis ora descritas é gerador de fatores de risco e exposição ao adoecimento pelas doenças estudadas incidentes nas populações residentes nas áreas dessas três regionais.

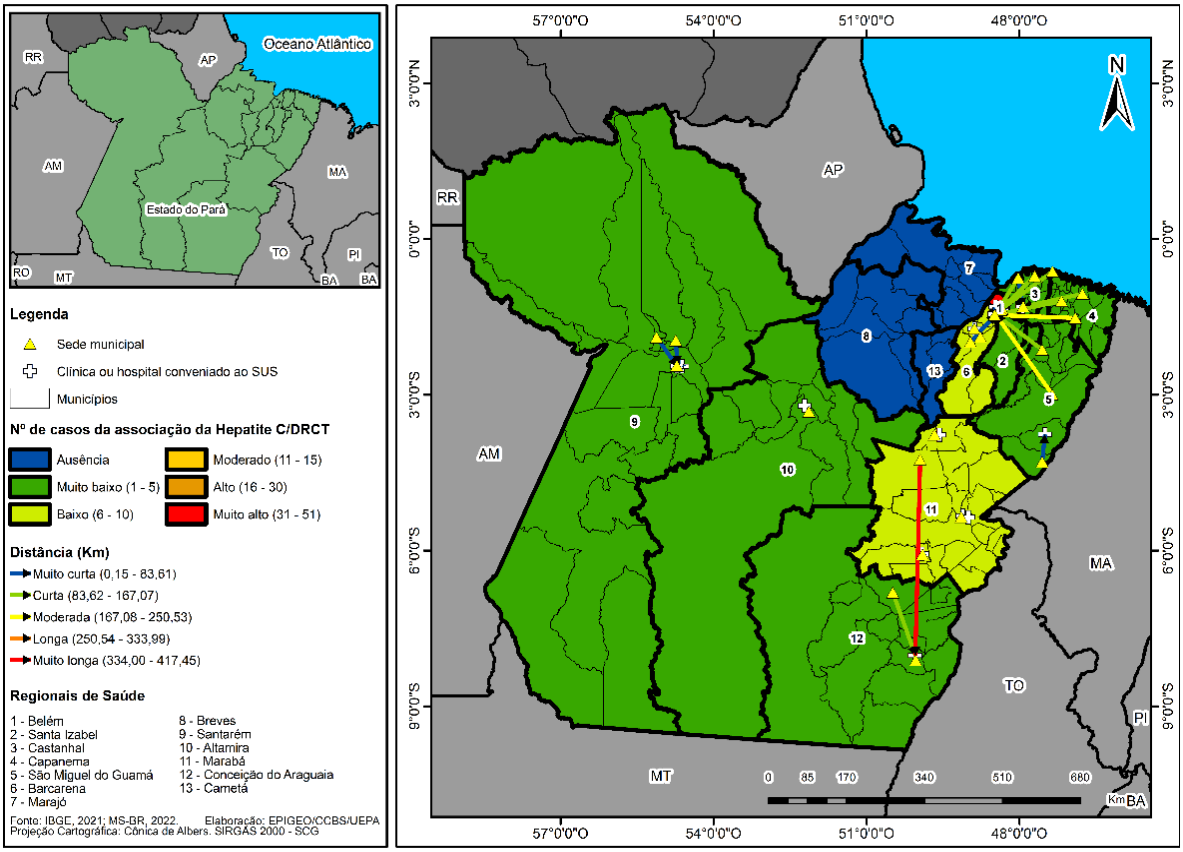
As demais RS apresentaram números de casos muito baixo e baixo da associação Hepatite C/DRCT. Estes achados podem ser explicados, em parte, pela grande extensão territorial dessas regionais, marcadas por áreas de conservação ambiental federais e estaduais e terras indígenas que apresentam baixa densidade demográfica, com grupamentos populacionais localizados principalmente nas sedes municipais e em áreas de expansão desordenada como agrovilas, assentamentos e localidades que formam aglomerados populacionais em situação de risco social, geralmente nas proximidades das rodovias que por serem poucas constituem-se de fator de risco para o estabelecimento dessa concentração de pessoas. Assim sendo, o cenário epidemiológico de muito baixa e baixa ocorrência da associação estudada é vetorizado pela implementação de ações que geram antropizações do ambiente natural, relacionada a fluxos migratórios associado à implantação de polos de mineração e fronteiras agropecuárias nos quais as políticas públicas de saúde como da atenção primária e vigilância epidemiológica são precárias devido também à invisibilização desse contingente populacional residente nessas áreas. Esse fenômeno temporal e espacial está ligado à potencialidade da representação política

dessas populações em situação de precariedade social, no que diz respeito à produção de direitos relacionados principalmente à infraestrutura, saúde, educação, dentre outros, para suprir as suas necessidades básicas, como garantia do seu direito de cidadania em uma sociedade democrática conforme preconizado no território nacional (Arenhart *et al*., 2022; Santos; Kuhn, 2021).

5.3. Distribuição espacial dos casos da associação Hepatite C/DRCT, através do mapa de fluxo, no estado do Pará

Na análise da distribuição espacial, através do mapa de fluxo, dos casos da associação Hepatite C/DRCT no estado do Pará foi observada uma convergência para 1ª RS. Todavia, pacientes da 5ª, 9ª, 10ª, 11ª e 12ª utilizaram os serviços de saúde oferecidos nas próprias regiões de saúde em que residem, conforme evidenciado na Figura 10.

Figura 10 - Distribuição espacial do fluxo dos casos da associação da Hepatite/DRCT, no estado do Pará, por Regional de Saúde, de 2021 a 2023



Fonte: EPIGEO/CCBS/UEPA, 2024.

Com relação a distribuição espacial do fluxo dos casos da associação estudada nas RS do estado do Pará, esta segue a tendência de convergência à 1ª RS, na qual se encontra os maiores municípios da região metropolitana de Belém, além da grande concentração de instituições e serviços voltados ao tratamento da Hepatite C/DRCT, como hospitais públicos

especializados e clínicas de diálise conveniadas ao SUS, havendo dessa forma, deslocamento dos pacientes por longas distâncias, até o cuidado adequado às suas patologias.

Este fato expõe os indivíduos a uma condição de vulnerabilidade relacionada ao acesso ao tratamento de saúde, devido às distâncias territoriais e precariedade de serviços em seus locais de residência. Esta situação compromete os direitos constitucionais dos pacientes e a sua dimensão de cidadania (Sampaio *et al*., 2013).

Neste contexto, a variável geográfica se constituiu de um grande fator de risco para o agravamento do cenário epidemiológico estudado, pois a mesma apresentou associação com grandes deslocamentos marcados pela distância e trajetória dos pacientes residentes nos municípios do interior do estado, que viajam de forma exaustiva em torno de três vezes por semana em busca de serviços de saúde adequados, inclusive com necessidade de especialização disponibilizados principalmente na Região Metropolitana, principalmente na Capital Belém. Este fato expõe a fragilidade do sistema de saúde relacionado ao atendimento dos casos, considerando a garantia do direito à saúde integral do cidadão brasileiro, de acordo com a Constituição Federal, que preconizou serviços descentralizados e regionalizados considerando a territorialidade (Pará, 2019; Brasil, 1990).

Como uma possibilidade de viabilizar assistência integral à saúde dos usuários do SUS, a política pública de Tratamento Fora do Domicílio (TFD) tem proporcionado o acesso aos serviços de saúde especializados em outros municípios e ou estados da Federação, quando esgotados todos os recursos técnicos no município ou estado de residência do paciente, segundo metas pactuadas e legislações vigentes (Brasil, 1999). Assim, este instrumento legal visa garantir o tratamento de pacientes portadores de doenças sem assistência no município de origem do mesmo. O benefício do TFD consiste em fornecimento de passagens e ajuda de custo para deslocamento aos usuários do SUS e seus acompanhantes, para a realização de atendimento médico especializado em média e alta complexidade em Unidades de Saúde cadastradas e ou conveniadas ao SUS em outras Unidades da Federação (Maciel, 2016). Desta forma, a implementação desta política pública implica em dotação orçamentária impactante para os municípios, pois exige ainda condições logísticas e de infraestrutura para que esse deslocamento aconteça. Assim, a necessidade da execução desta política se constitui de um grande desafio para os municípios com maior distância geográfica do local onde é oferecido o serviço e com precariedade socioeconômica identificada pelos seus indicadores como o IDHM observado na Figura 9.

Assim sendo, os usuários do programa enfrentam várias dificuldades ao acesso e utilização do TFD, mesmo havendo o instrumento legal, os pacientes têm se deparado com

adversidades para acessar ao programa, com recursos que não acolhem suas necessidade materiais, sendo premente a implementação de uma nova política de financiamento desse instrumento legal de assistência, uma vez que o MS deve garantir que os municípios tenham condições de padronização dos valores, das ajudas de custo, em nível nacional, de acordo com a realidade de subsistência do local a que se destina o paciente em busca de tratamento. É preciso lançar um olhar mais humano sobre os pacientes, enquanto sujeitos de dignidade, garantindo-lhes as condições necessárias com vista a atenuar os impactos sofridos, inclusive psicológicos, em decorrência do deslocamento para outras localidades em busca de saúde por falta de tratamento especializado local para a doença estudada no âmbito desta pesquisa (Marques *et al.*, 2020).

Ainda sobre a análise da distribuição espacial do fluxo dos casos da associação Hepatite C/DRCT, vale destacar a tendência dos pacientes das RS de São Miguel do Guamá, Santarém, Altamira, Marabá e Conceição do Araguaia utilizarem os serviços de saúde especializados nas próprias RS em que residem, evidenciando um movimento de descentralização, de assistência especializada desde 2019 no Pará, a partir da ampliação da rede de serviços de Terapia Renal Substitutiva (TRS), principalmente nos Hospitais Regionais. Das 13 Regiões de Saúde do estado, 11 dispõem de rede assistencial de hemodiálise ambulatorial sob gestão estadual. São 17 serviços em funcionamento distribuídos nos municípios de Redenção e Ourilândia do Norte (12ª RS), Santarém (9ª RS), Marabá e Tucuruí (11ªRS), Breves (8ªRS), Belém e Marituba (1ªRS), Castanhal (3ªRS), Bragança e Capanema (4ªRS), Itaituba (9ªRS), Abaetetuba (6ªRS) e Altamira (10ªRS) (Pará, 2024).

5.4. Análise do perfil epidemiológico da associação Hepatite C/DRCT na 1ª RS

A partir da identificação de um expressivo aglomerado de casos da associação Hepatite C/DRCT na 1ª RS de Belém, foi realizada a aplicação do protocolo de pesquisa de busca de informações nos bancos de dados das instituições que realizaram os procedimentos dialíticos a fim de compreender, do ponto de vista epidemiológico, a situação observada.

Neste sentido, foram analisados 51 casos da associação da Hepatite C/DRCT na 1ª RS, sendo Belém o município com maior número de ocorrências. A partir da análise do perfil epidemiológico foi possível observar que as variáveis sexo, faixa etária, escolaridade e ocupação não apresentaram significância estatística. De outra forma, as variáveis município do paciente, renda, fatores de risco para HCV, realização de tratamento para HCV, comorbidade e ano do início da terapia renal substitutiva, modalidade hemodiálise, obtiveram os maiores quantitativos em indivíduos do município de Belém (64,71%), com renda de um salário mínimo

(66,67%), que realizaram transfusão de hemoderivados (56,86%), com tratamento para o HCV (50,98%), com HAS e/ou DM2 (68,63%) e com início do tratamento de hemodiálise nos últimos 5 anos (50,98%) para a doença, com significância estatística, respectivamente, conforme pode ser observado na Tabela 1.

Tabela 1 - Perfil epidemiológico dos casos da associação da Hepatite C/DRCT, na 1ª RS, de 2021 a 2023

Variável	Categoria	Frequência (N = 51)	Proporção (%)	P-valor
Sexo	Feminino	20	39,22	0,1235
	Masculino	31	60,78	
Faixa etária	Adulto (18 - 59 anos)	29	56,86	0,327
	Idoso (>= 60 anos)	22	43,14	
Município do paciente	Ananindeua	13	25,49	< 0,0001
	Belém	33	64,71	
	Marituba	5	9,80	
Escolaridade	Ensino Fundamental	20	39,22	0,4655
	Ensino Médio	18	35,29	
	Não Informada	13	25,49	
Renda	Até 1 salário-mínimo	34	66,67	< 0,0001
	2 salários-mínimos	4	7,84	
	3 salários-mínimos	1	1,96	
	Sem renda	9	17,65	
	Não informado	3	5,88	
Fator de risco para HCV	Privado de liberdade	1	1,96	< 0,0001
	Hemodiálise	1	1,96	
	Tatuagem	2	3,92	
	Não informado	16	31,37	
	Transfusão de hemoderivados	29	56,86	
	Uso de drogas injetáveis	2	3,92	
Recebimento de tratamento para HCV	Não informado	3	5,88	0,0001
	Não	22	43,14	
	Sim	26	50,98	
Comorbidade	Síndrome de Alport	1	1,96	<0,0001
	HAS e/ou DM2	35	68,63	
	Doença Renal Policística Autossômica Dominante	1	1,96	
	Esquizofrenia	1	1,96	
	Glomerulopatia	1	1,96	
	Glomerulonefrite Crônica	1	1,96	
	Litíase	1	1,96	
	Não informado	8	15,69	
	Não possui comorbidade	2	3,92	
	0 - 5 anos	26	50,98	<0,0001

Pacientes em Hemodiálise nos Últimos anos	6 – 10 anos	11	21,57	
	11 - 15 anos	5	9,80	
	>= 16 anos	6	11,76	
	Não informado	3	5,88	
Ocupação	Aposentado	5	9,80	0,09
	Trabalhadores Autônomos	16	31,37	
	Profissionais do Setor de Serviços	16	31,37	
	Não informado	14	27,45	

Fonte: EPIGEO/CCBS/UEPA, 2024.

Sobre as variáveis epidemiológicas da RS de Belém, o sexo e idade seguiram o mesmo padrão das encontradas no Pará. No que concerne às variáveis escolaridade, renda e doença de base, os resultados encontrados são convergentes com a literatura vigente. O estudo de Moia *et al.* (2014) avaliou 46 pacientes acometidos pela associação da Hepatite C/DRCT submetidos à hemodiálise em Belém, também, constatou que o perfil é predominante composto por indivíduos do sexo masculino, com baixa escolaridade, com baixa renda e cuja doença de base é nefropatia diabética. O trabalho de Freitas (2012), sobre pesquisa e genotipagem do vírus da hepatite C em pacientes dialíticos, em Belém e Ananindeua, testaram 798 pacientes, com prevalência para HCV de 67 pacientes, com perfil epidemiológico sexo masculino, baixo nível de instrução, renda familiar de até 2 salários-mínimos, média de idade 49 anos, com doença de base o diabetes mellitus.

Quanto à escolaridade, Cassini *et al.* (2010) sugere que essa variável é um elemento importante no diagnóstico e tratamento precoce da falência renal, de modo que indivíduos com menor escolaridade têm maior dificuldade para compreender a importância da prevenção das complicações das suas doenças de base. Por esse motivo, Silva *et al.* (2022) destaca o papel dos profissionais de saúde na comunicação de informações e orientações por meio de uma linguagem clara e acessível ao nível de instrução do paciente.

Os indivíduos de baixa escolaridade e renda, portanto, possuem baixo status socioeconômico e são considerados socialmente vulneráveis. São mais suscetíveis a todo tipo de desigualdades, incluindo alimentação inadequada, rica em sal e gordura; como a dificuldade de acesso aos serviços de saúde tanto em serviços de atenção primária à saúde quanto de alta complexidade, devido à distância, deslocamento ou mesmo baixa cobertura do serviço (Goncalves, 2019a).

O fator de risco de maior expressividade para HCV foi a transfusão de hemoderivados, a transfusão sanguínea ainda é considerada um fator de risco relevante, correlacionando-se diretamente com o número de transfusões recebidas. Isto pode ser justificado pela janela

imunológica para hepatite C de até doze semanas, a presença de variantes virais ou soroconversão atípica e, no Brasil, destaca-se a variabilidade na especificidade dos testes utilizados em diferentes centrais sorológicas, tornando passível que doações falso-negativas sejam liberadas (Brasil, 1993).

A variável tratamento para HCV evidenciou que 50,98% dos pacientes realizaram a terapêutica indicada. Até recentemente, as possibilidades de tratamento, tanto para pacientes em hemodiálise quanto para transplantados renais, eram limitadas. Pacientes dialíticos apresentavam muitas vezes baixa tolerância aos esquemas com interferon e ribavirina, sobretudo devido à anemia, enquanto em transplantados renais o emprego de interferon associava-se à possibilidade de rejeição do enxerto.

Com o advento das novas drogas antivirais de ação direta dos esquemas livres de interferon, abriu-se uma nova perspectiva para pacientes com doença renal crônica, permitindo o alcance de índices elevados de resposta virológica sustentada, ou seja, de cura, com muitos poucos eventos adversos e menos interações medicamentosas (Constancio *et al.,* 2019).

As possibilidades de tratamento, tanto para pacientes em hemodiálise quanto para transplantados renais, eram limitadas; pacientes dialíticos apresentavam muitas vezes baixa tolerância aos esquemas com interferon e ribavirina, sobretudo devido à anemia, enquanto em transplantados renais o emprego de interferon associava-se à possibilidade de rejeição do enxerto.

Com o advento das novas drogas antivirais de ação direta e dos esquemas livres de interferon, abriu-se uma nova perspectiva para pacientes com doença renal crônica, permitindo o alcance de índices elevados de resposta virológica sustentada, ou seja, de cura, com muitos poucos eventos adversos e menos interações medicamentosas (Constancio *et al.,* 2019).

Acerca das causas primárias de DRCT, observa-se o predomínio de HAS e/ou DM2 (68,63%), em conformidade com a maioria dos achados na literatura. O CBD (Nerbass *et al*., 2022) aponta HAS como principal etiologia de base para DRCT. O estudo de Silva (2022) envolvendo portadores de hepatite C sob hemodiálise, em São Luís, mostrou que a hipertensão e diabetes são as causas mais frequentes de DRC terminal. Esses dados reforçam a necessidade de fortalecimento de ações e políticas em saúde e melhor acompanhamento de pacientes com essas condições crônicas na Atenção Primária em Saúde para prevenção das complicações renais, tão prevalentes na realidade brasileira.

O trabalho de Sarmento *et al.* (2018) afirma que a hipertensão primária como causa para DRCT foi superestimada. No estudo supracitado, a coleta de dados foi dividida em duas fases: aplicação de questionário e, em seguida, validação do diagnóstico por um único nefrologista.

Após a primeira fase, a HAS tinha sido classificada como segunda causa para DRCT, acometendo 187 pacientes (22,9%). No entanto, após a validação, essa porcentagem caiu para 4,8%, ficando atrás de causa indeterminada (38,6%), diabetes mellitus (26,7%), doença renal policística do adulto (6,2%), uropatia obstrutiva (5,7%) e glomerulonefrite primária (5,3%).

No presente trabalho, 50% dos pacientes tinham tempo em hemodiálise de até 5 anos e 21,15% 5 a 10 anos. Diversos estudos têm sugerido que quanto maior o número de anos do paciente em hemodiálise maior o risco de adquirir a infecção por HCV, levando em conta as múltiplas exposições ao tratamento durante a semana. A duração da diálise é fator de risco associado de modo independente à infecção pelo HCV. A probabilidade de infecção aumenta consideravelmente após 10 anos de tratamento (Leão; Pace; Chebli, 2010; Constancio *et al.,* 2019).

5.5. Análise da distribuição espacial, através do mapa de fluxo, da associação Hepatite C/DRCT na 1ª RS

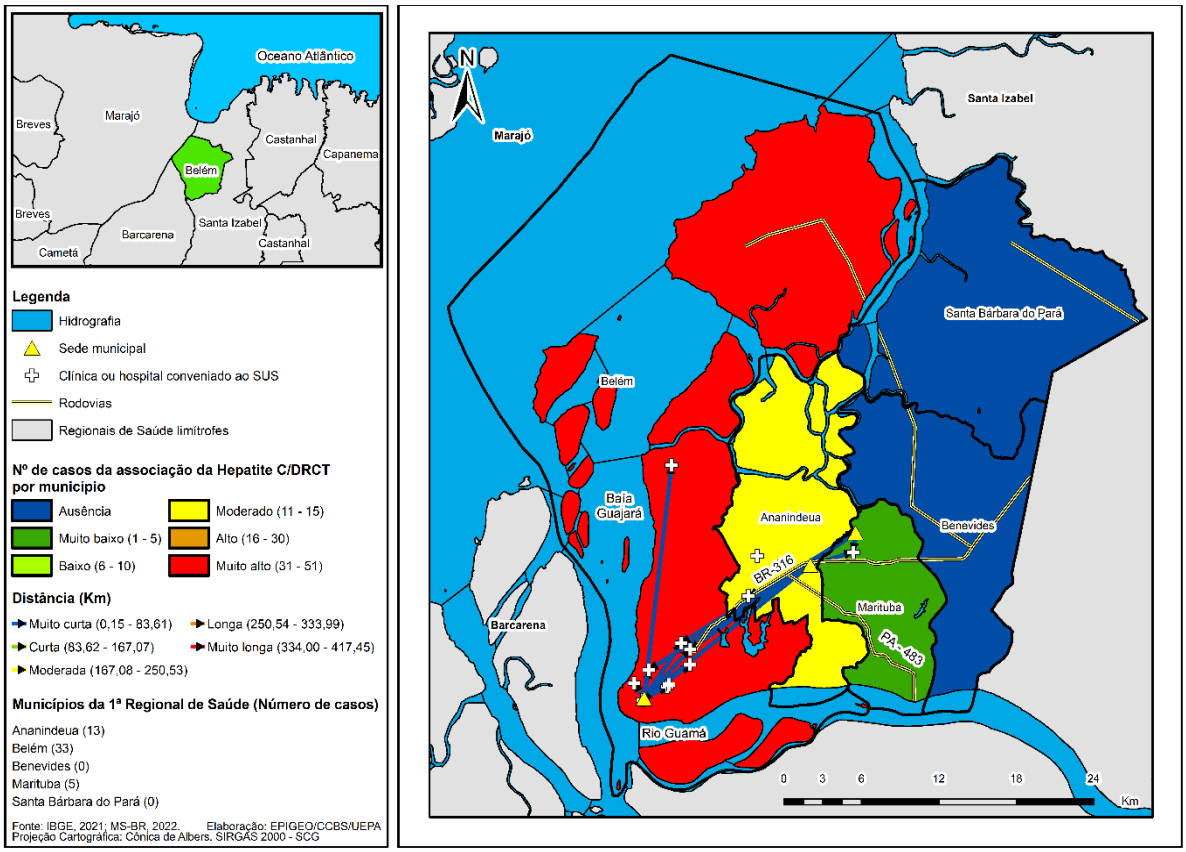
Foi observado que todos os casos da associação identificados na área adstrita pela 1ª RS buscaram assistência dialítica na própria regional. Este fato foi identificado na análise de fluxos de casos em busca de serviços de saúde, que ofereciam assistência nefrológica neste território. Ademais, foi observado que os pacientes realizaram trajetória partindo de diversos lugares de Belém, Ananindeua e Marituba até as suas sedes municipais ou não, no sentido das instituições de saúde como clínicas conveniadas ao SUS e hospitais públicos especializados, concentrados principalmente na capital paraense.

De forma geral, a distância do percurso entre a origem, considerada neste trabalho como a residência do paciente, até o seu destino, no local onde foi realizado o procedimento, foi categorizada como relativamente muito curta, considerando as outras identificadas nas análises de fluxos realizados por pacientes acometidos pela associação das duas doenças, nas áreas das demais regionais de saúde.

Foi observado também que o número muito alto de casos da associação em questão nesta área da 1ª RS reside em Belém do Pará, recebendo atendimento neste município. Assim

sendo, a associação destes dois fatores se constituiu de uma particularidade epidemiológica observada nessa unidade espacial de análise, conforme mostrado na Figura 11.

Figura 11 - Distribuição espacial do fluxo dos casos da associação da Hepatite C/DRCT, na 1ª RS, de 2021 a 2023



Fonte: EPIGEO/CCBS/UEPA

No tocante à distribuição espacial do fluxo de casos da associação nos municípios que compõem a RS de Belém, foi observado que uma minoria de pacientes realiza seus tratamentos dialíticos em seus próprios municípios de moradia, havendo desta forma um grande movimento de deslocamento dos usuários do SUS de Ananindeua e Marituba, via TFD, à capital para realizar suas terapias renais substitutivas, mesmo tendo clínicas de hemodiálise privadas conveniadas ao SUS nesses municípios. Esse fato é explicado pela maior oferta do serviço de saúde especializado em Belém, pelo número insuficiente de vagas de hemodiálise nos municípios de origem e, muitas vezes, pelo desejo, por parte dos pacientes, de se manterem nas clínicas que já estão realizando tratamento, devido à relação de confiança com a equipe de saúde e por já estarem adaptados às normas e rotinas destas. Gonçalves *et al.* (2015), trata sobre qualidade de vida em pacientes renais crônicos, ressaltando a importância do vínculo entre equipe de saúde e paciente para melhores resultados quanto à adesão ao tratamento.

6. CONCLUSÃO

Ao longo do desenvolvimento deste trabalho, a análise da associação da Hepatite C/DRCT, na área e período de estudo, identificou maior expressividade epidemiológica em indivíduos do sexo masculino em idade economicamente ativa. Com relação à distribuição espacial dos casos, foi observada maior ocorrência na 1ª RS e ausência na 7ª, 8ª e 13ª RS, configurando um silêncio epidemiológico. De forma geral, este cenário apresentou associação com gradientes do IDHM-Médio e da cobertura de APS nos municípios adstritos pelas regionais, principalmente em áreas onde foram observadas categorizações baixa e muito baixa dessas variáveis, condicionando a ocorrência de uma prevalência oculta da associação.

Assim, com relação à análise do fluxo dos pacientes em busca do tratamento especializado foi observado que este seguiu um padrão de convergência para 1ª RS, gerando um fator de risco de estrangulamento na regulação da oferta de serviços especializados para assistência. Contudo, foi observado um movimento, ainda que incipiente, de descentralização dos serviços de diálise no estado do Pará, a partir da implantação dos serviços especializados nos Hospitais Regionais, levando os pacientes da 5ª, 9ª, 10ª, 11ª e 12ª RS a os utilizarem nas suas próprias regiões de residência.

Com relação à 1ª RS, foi identificado um cenário epidemiológico com especificidades associadas ao grande número de casos da associação estudada (51), com perfil clínico-epidemiológico marcado por indivíduos do sexo masculino, adulto, baixa escolaridade e renda, com causa primária para DRCT a HAS e/ou DM, com fator de risco para HCV a transfusão de hemoderivados e tempo de diálise em torno de 5 anos. No tocante ao fluxo de casos da associação nos municípios que compõem essa RS, foi observado que uma minoria de pacientes realiza tratamento dialítico em seus municípios de moradia, havendo um grande deslocamento dos usuários SUS de Ananindeua e Marituba, via TFD à capital.

A análise espacial dos dados foi satisfatória para a construção do cenário epidemiológico da associação das doenças estudadas. Esses achados apontam para a necessidade de intervenções que considerem as especificidades políticas, demográficas e socioeconômicas dos territórios analisados, além de criar e atualizar a memória epidemiológica da associação e de seus impactos sobre a sociedade, possibilitando a geração de insumos informacionais para processos de tomada de decisão relacionada à ocorrência da infecção pelo vírus HCV na população dialítica nos municípios paraenses, através do planejamento de políticas públicas por parte de gestores, legisladores e a própria sociedade civil organizada.

REFERÊNCIAS

ABREU, P. F.; BRABO, A. M.; FERRAZ, M. L. G. Registro Brasileiro para Eliminação da Hepatite C nas Unidade de Diálise Transmissão de hepatite C: estratégias para prevenção de soroconversão e controle do surto em ambiente de hemodiálise. **Sociedade Brasileira de Nefrologia.** 2022. Disponível em: https://www.sbn.org.br/fileadmin/user_upload/2022_noticias/Prevencao_de_Soroconversao_FINAL1401.pdf. Acesso em: 14 jan. 2024.

AKPINAR, K.; ASLAN, D.; FENKÇI, S. M. Avaliação da taxa de filtração glomerular estimada com base na cistatina C em nefropatia diabética. **Brazilian Journal of Nephrology**, São Paulo, v. 43, n. 3, p. 340-348, jul./set. 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2020-0145. Acesso em: 19 mar. 2024.

ARAÚJO, A. N. *et al*. Caracterização do vírus da hepatite C em pacientes com hepatite crônica: genótipos no Estado do Amazonas, Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 44, n. 5, p. 638-640, set./out. 2011. Disponível em: https://doi.org/10.1590/S0037-86822011000500024. Acesso em: 19 mar. 2024.

ARENHART, C. G. M. *et al*. Representações sociais do direito à saúde na fronteira trinacional. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 27, n. 11, p. 4233–4241, nov. 2022. Disponível em: https://doi.org/10.1590/1413-812320222711.08702022. Acesso em: 14 maio 2024.

ARRUDA, L. D.; FLORES, A. M. N. Educação em saúde acerca das hepatites virais com pacientes renais crônicos em hemodiálise / Health education about viral hepatitis with chronic kidney patients in hemodialysis. **Brazilian Journal of Development**, [s. l.], v. 8, n. 2, p. 11883-11897, 2022. Disponível em: https://brazilianjournals.com/ojs/index.php/BRJD/article/view/44131. Acesso em: 13 jan. 2023.

BASTOS. M. G.; KIRSZTAJN, G. M. Doença renal crônica: importância do diagnóstico precoce, encaminhamento imediato e abordagem interdisciplinar estruturada para melhora do desfecho em pacientes ainda não submetidos à diálise. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 33, n. 1, mar. 2011. Disponível em: https://www.scielo.br/j/jbn/a/x4KhnSzYkqg8nKSCyvCqBYn/. Acesso em: 14 jan. 2024.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **DIRETRIZES CLÍNICAS PARA O CUIDADO AO PACIENTE COM DOENÇA RENAL CRÔNICA – DRC NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE**. Brasília, 2021. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_clinicas_cuidado_paciente_renal.pdf. Acesso em: 14 jan. 2024.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico: hepatites virais 2022**. Brasília, 2022. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2022/boletim-epidemiologico-de-hepatites-virais-2022-numero-especial. Acesso em: 14 jan. 2024.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico: microeliminação da hepatite C nas clínicas de hemodiálise**. Brasília, 2020a. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-

conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/edicoes/2020/boletim-epidemiologico-vol-51-no29. Acesso em: 14 jan. 2024.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Portaria nº1.376 de 19 de novembro de 1993. Brasília, DF, 1993.

BRASIL. Lei 8080 de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. Diário Oficial da União 1990.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Hepatite C.** [recurso eletrônico] Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: https://antigo.aids.gov.br/pt-br/publico-geral/hv/o-que-sao-hepatites/hepatite-c. Acesso em: 14 jan. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Nota Técnica nº 280/2023: Diretrizes de Tratamento da Hepatite C. Brasília, 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 55, de 24 de fevereiro de 1999. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/1999/prt0055_24_02_1999.html. Acesso em: 24 jan. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Coordenação-Geral de Vigilância do HIV/AIDS e das Hepatites Virais. **Nota Técnica no 319/2020-CGAHV/DCCI/SVS/MS** [Internet]. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2020b. Disponível em: https://antigo.aids.gov.br/pt-br/legislacao/nota-tecnica-no-3192020-cgahvdccisvsms. Acesso em: 14 fev. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Departamento de Vigilância Epidemiológica. A, B, C, D, E das Hepatites Virais para Agentes Comunitários de Saúde**. Brasília, 2009. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/abcde_hepatites_virais_agentes_comun.pdf#:~:text=Biblioteca%20Virtual%20em%20Sa%C3%BAde%20MS. Acesso em: 14 jan. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Diretrizes clínicas para o cuidado ao paciente com doença renal crônica – DRC no sistema único de saúde.** [recurso eletrônico] Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_clinicas_cuidado_paciente_renal.pdf. Acesso em: 14 jan. 2022.

CABEÇA, A. L. L. C. *et al*. Clinical-Epidemiological Profile of End-Stage Chronic Kidney Disease in Dialytic Therapy in the State of Pará, Brazil. **International Journal of Health Sciences**, v. 7, n. 3, p. 59-68, 2019. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/339320378. Acesso em: 14 jan. 2024.

CASSINI, A. V. *et al*. Avaliação dos principais fatores etiológicos em indivíduos portadores de insuficiência renal crônica em hemodiálise. **Conscientiae saude**, v. 9, n. 3, p. 462-468, 2010. Disponível em: https://doi.org/10.5585/conssaude.v9i3.2240. Acesso em: 14 jan. 2024.

CASTRO, T. L. B. *et al.* Função renal alterada: prevalência e fatores associados em pacientes de risco. **Revista Cuidarte**, v. 11, n. 2, e1019, Aug. 2020. Disponível em: https://doi.org/10.15649/cuidarte.1019. Acesso em: 15 maio 2024.

CHERCHIGLIA, M. L. *et al*. Incidência de hepatite viral C em pacientes em hemodiálise no Brasil entre 2000 e 2003. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 32, n. 8, 2016. Disponível em: https://doi.org/10.1590/0102-311X00167914. Acesso em: 28 mar. 2024.

CHOO, Q. L. *et al*. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. **Science**, v. 244, p. 359-62., 1989. Disponível em: Isolation of a cDNA cLone Derived from a Blood-Borne Non-A, Non-B Viral Hepatitis Genome | Science. Acesso em: 14 jan. 2024.

CÔCO, L. T. *et al*. Fatores associados à adesão ao tratamento da hepatite C: revisão integrativa. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 27, p. 1359-1376, 2022. Disponível em: https://doi.org/10.1590/1413-81232022274.06942021. Acesso em: 14 jan. 2024.

CONSTANCIO, N. S. *et al*. Hepatitis C in Hemodialysis Units: diagnosis and therapeutic approach. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 41, n. 4, p. 539–549, dez. 2019. Disponível em: https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2018-0177. Acesso em: 14 jan. 2024.

CORDEIRO, M; MENDES, S. A gestão dos recursos para o financiamento da atenção secundária no SUS: uma revisão da literatura. **JMPHC | Journal of Management & Primary Health Care | ISSN 2179-6750**, *[S. l.]*, v. 14, n. spec, p. e016, 2022. DOI: 10.14295/jmphc.v14.1210. Disponível em: https://www.jmphc.com.br/jmphc/article/view/1210. Acesso em: 28 mar. 2024.

COSSET, F. L. *et al*. Interação do HCV com lipoproteínas: dentro ou fora das células?. **Vírus,** v. 12, n. 434, 2020. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7232430/. Acesso em: 14 jan. 2024.

COSTA, M. F. L.; BARRETO, S. M. Tipos de estudos epidemiológicos: conceitos básicos e aplicações na área do envelhecimento. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**. Brasília, v. 12, n. 4, p.189-201, dez. 2003. Disponível em: http://dx.doi.org/10.5123/S1679-49742003000400003. acessos em 13 abr. 2024.

COUTINHO, S. M. S. *et al*. "Por que os homens não cuidam da saúde?": A saúde masculina na perspectiva de estudantes da área da saúde. **Revista de APS (Online)**, v. 17, p. 167-179, 2014. Disponível em: https://periodicos.ufjf.br/index.php/aps/article/view/15215/8029. Acesso em: 14 jan. 2024.

CRAWFORD, J.M.; LIU, C. Fígado e Trato Biliar. *In:* KUMAR, V.; ABBAS, A.K; FAUSTO, N.; ASTER, J.C. **Robbins & Cotran Patologia bases patológicas das doenças**. Rio de Janeiro: Elservier, 2010, p. 841-898.

DEFRONZO, R. A. *et al*. Type 2 diabetes mellitus. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 1, n. 1, 2015. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27189025/. Acesso em: 14 jan. 2024.

DI NAPOLI, A. *et al*. Epidemiology of hepatitis C vírus among long-term dialysis patients: a 9-year study in an Italian Region. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 48, p. 629-637, 2006. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16997059/. Acesso em: 14 jan. 2024.

DOMINGUES, C. S. B. *et al*. Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: vigilância epidemiológica. Epidemiologia e Serviços de Saúde. 2021; 30(spe1):e2020549. Disponível em: https://doi.org/10.1590/S1679-4974202100002.esp1. Acesso em: 15 mar. 2024.

DUARTE, G. et al. Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: hepatites virais. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 30, p. 1-16, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1590/S1679-4974202100016.esp1. Acesso em: 15 jan. 2024.

ELGRETLI, W. et al. Hepatitis C Virus-Lipid Interplay: Pathogenesis and Clinical Impact. **Biomedicines**, v. 11, n. 2, p. 271, 1 fev. 2023. Disponível em: https://doi.org/10.3390/biomedicines11020271. Acesso em: 25 fev. 2024.

FIGUEIRA, K. V. *et al*. Hipertensão associada a doença renal crônica: uma revisão integrativa de literatura. **Ciências da Saúde**, v. 127, out. 2023. Disponível em: https://revistaft.com.br/hipertensao-associada-a-doenca-renal-cronica-uma-revisao-integrativa-de-literatura/. Acesso em: 14 jan. 2024.

FREITAS, M. J. R. Pesquisa e genotipagem do vírus da hepatite C em portadores de doenças renais crônicas submetidos à hemodiálise. Dissertação (Mestrado em Doenças Tropicais) - Universidade Federal do Pará. Núcleo de Medicina Tropical, Belém, 2012.

GAWLIK, K. *et al*. HCV Core Residues Critical for Infectivity Are Also Involved in Core-NS5A Complex Formation. **PLoS one**, v. 9, 2014. Disponível em: https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0088866. Acesso em: 14 jan. 2024.

GONÇALVES, F. A. et al. Qualidade de vida de pacientes renais crônicos em hemodiálise ou diálise peritoneal: estudo comparativo em um serviço de referência de Curitiba - PR. Jornal Brasileiro de Nefrologia, v. 37, n. 4, p. 467-474, 2015. Disponível em: https://doi.org/10.5935/0101-2800.20150074. Acesso em: 14 jan. 2024.

GONÇALVES, N. V. *et al*. Distribuição espaço-temporal da leptospirose e fatores de risco em Belém, Pará, Brasil. Ciência e Saúde Coletiva. 2016;21(12):3947-55. http://dx.doi.org/10.1590/1413-812320152112.07022016. PMid:27925134.

GONÇALVES, N. V. *et al*. Hepatites B e C nas áreas de três Centros Regionais de Saúde do Estado do Pará, Brasil: uma análise espacial, epidemiológica e socioeconômica. **Cadernos Saúde Coletiva** [online]. 2019a, v.27, n.1, p.1-10. Disponível em: https://doi.org/10.1590/1414-462X201900010394. Acesso em: 04 mar. 2022.

GONÇALVES, N.V. *et al.* Análise espacial e epidemiológica de hepatites B e C e índice de desenvolvimento humano municipal, no estado do Pará. **Revista Brasileira de Geografia Médica e da Saúde** [online]. 2019b, v.15, n.31, p. 29-42. Disponível em: https://doi.org/10.14393/Hygeia153146170. Acesso em: 04 mar. 2022.

GUIMARÃES, R. M. *et al*. Os desafios para a formulação, implantação e implementação da Política Nacional de Vigilância em Saúde. **Ciência & Saúde Coletiva**. 2017; 22(5):1407-16. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1590/1413-81232017225.33202016. PMid:28538913. Acesso em: 10 abr. 2024.

HSU, P. *et al*. Comorbidities in patients with chronic hepatitis C and hepatitis B on hemodialysis. **Journal of Gastroenterology and Hepatology,** v. 36, n. 8, p. 2261-2269, 2021. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33651428/. Acesso em: 14 jan. 2024.

IBGE. Censo Demográfico 2022: população e domicílios. Rio de Janeiro: IBGE, 2023. Disponível em: https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/pa/belem.html. Acesso em: 14 jan. 2024.

INKER, L. A. *et al*. New Creatinine and Cystatin C–Based Equations to Estimate GFR without Race. **The New England Journal of Medicine**, v. 385, n. 19, p. 1737-1749, nov. 2021. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34554658/. Acesso em: 14 jan. 2024.

IRSHAD, M; ANSARI, MA; SINGH A; NAG, P; RAGHVENDRA, L. HCV-genotypes: a review on their origin, global status, assay system, pathogenecity and response to treatment. Hepatogastroenterology, Athens, Greece, v. 57, n. 104, p.1529-1538, 2010.

KALANTAR-ZADEH, K; MCALLISTER, CJ; MILLER, LG. **Clinical Characteristics and Mortality in Hepatitis C-Positive Haemodialysis Patients: a population based study. Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 20, n. 8, p. 1662-1669, 2005. Disponível em: https://doi.org/10.1590/1414-462X201900010394. Acesso em: 04 mar. 2022.

LEÃO, J. R.; PACE, F. H. L.; CHEBLI, J. M. F. Infecção pelo Vírus da Hepatite C em Pacientes em Hemodiálise: prevalência e fatores de risco. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 47, p. 28-34, 2010. Disponível em: https://doi.org/10.1590/S0004-28032010000100006. Acesso em: 14 jan. 2024.

LIU, M.; PARK, S. A causal relationship between alcohol intake and type 2 diabetes mellitus: A two-sample Mendelian randomization study. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 32, p. 2865-2876, 2022. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.numecd.2022.08.013. Acesso em: 15 jan. 2024.

LOPES, G. W. **Inter-relações entre diabetes mellitus tipo 2, esteatose hepática e doença renal crônica.** Orientador: Maria Inês Schmidt. 2023. 68 f. Tese (Doutorado em Medicina) – Faculdade de Medicina, UFRGS, Porto Alegre, 2023. Versão impressa e eletrônica. Disponível em: https://lume.ufrgs.br/handle/10183/266496. Acesso em: 20 fev. 2024.

MACIEL, D. L. **Tratamento fora do domicílio (TFD) no município de Santana do Livramento estado do Rio Grande Do Sul**. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharel em Administração) – Universidade Federal do Pampa. Santana do Livramento, p. 47, 2016.

MACIEL, R. O. *et al*. Nefropatia Diabética – insuficiência e fatores de risco associados. **Brazilian Journal of Health Review,** v. 2, n. 4, p. 3808-3823, 2019. Disponível em: https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/2807. Acesso em: 14 jan. 2024.

MARQUES, J. C. *et al*. Tratamento Fora de Domicílio (TFD): uma abordagem sobre os desafios e perspectivas dos beneficiários do município de Macapá. **Revista Arquivos Científicos (IMMES)**, v. 3, n. 2, p. 162-170, 16 dez. 2020. Disponível em: https://doi.org/10.5935/2595-4407/rac.immes.v3n2p162-170. Acesso em: 14 jan. 2024.

MATOS, A. F. DE M.; ZÖLLNER, M. S. A. DA C. EPIDEMIOLOGIA DAS HEPATITES VIRAIS NO BRASIL ENTRE 2010 E 2020. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**,

v. 26, p. 102100, jan. 2022. Disponível em: 10.1016/j.bjid.2021.102100. Acesso em: 17 jan. 2024.

MELLO, E. S.; ALVES, V. A. F. Exame anatomopatológico do fígado na Hepatite C. In: ARAÚJO, E. S.; BARONE, A. A.(ed.). **Hepatite C**. São Paulo: Manole, 2010, p. 156-165.

MELLO, M. V. F. A. *et al*. Panorama da doença renal terminal em um estado da Amazônia brasileira. **REME-Revista Mineira de Enfermagem**, v. 21, n. 1, 2017. Disponível em: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-907958. Acesso em: 14 jan. 2024.

MOIA, L. J. M. P. *et al*. Aspectos epidemiológicos de pacientes com doença renal crônica e hepatite C submetidos a hemodiálise em Belém (PA). **Revista Paraense de Medicina**, v. 28, n. 1, p. 15, 2014. Disponível em: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/in/lil-712229. Acesso em: 14 jan. 2024.

MORAIS, E. P.; RODRIGUES, R. A. P.; GERHARDT, T. E. Os Idosos Mais Velhos no Meio Rural: realidade de vida e saúde de uma população do interior gaúcho. **Texto & Contexto-Enfermagem**, Santa Catarina, v. 17, n. 2, p. 1-9, 2008. Disponível em: https://doi.org/10.1590/S0104-07072008000200021. Acesso em: 14 jan. 2024.

MORGENSTERN, H. Ecologic studies. *In:* Rothman KJ, Greenland S. Modern Epidemiology. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998. p.459-480.

MURRUGARRA, L. K. S. *et al*. Hypertensive kidney disease in Brazil between 2011 and 2021. **Health and Medicine: Science, Care, and Discoveries**. 2023. Disponível em: https://doi.org/10.56238/sevened2023.004-007. Acesso em: 28 abr. 2024.

NERBASS, F. B. *et al*. Censo Brasileiro de Diálise 2022. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 44, p. 308-309, 2022. Disponível em https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2023-0062pt. Acesso em: 14 jan. 2024

NOORALI, S.; PACE, D. G.; BAGASRA, O. Of lives and livers: emerging responses to the hepatitis C virus. **The Journal of Infection in Developing Countries**, Sassari, Italy, v. 5, n. 1, p. 1-17, jan. 2011. Disponível em: http://www.jidc.org/index.php/journal/issue/view/58. Acesso em: 08. jan. 2023.

OLIVEIRA, M. L. P. *et al*. Diagnóstico da Hepatite C em Pacientes com Doença Renal Crônica em Hemodiálise: qual a melhor estratégia? **Brazilian Journal of Nephrology**, São Paulo, v.31, n.2, p. 154-62, 2009. Disponível em https://bjnephrology.org/wp-content/uploads/2019/07/jbn_v31n2a15.pdf. Acesso em: 16 jan. 2022.

OLZMANN, J. A.; CARVALHO, P. Dinâmica e funções de gotículas lipídicas. **Nature Reviews Molecular Cell Biology,** v. 20, p. 137–155, 2019. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41580-018-0085-z . Acesso em: 14 jan. 2024.

Organização Mundial da Saúde (OMS). **Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections**, 2022. Disponível em: https://www.who.int/publications/i/item/9789240027077. Acesso em: 16 jan. 2024.

PARÁ. Secretaria de Saúde Pública do Pará. **No Dia Mundial do Rim, governo tem avaliação positiva da assistência para pacientes renais.** Belém: SESPA, 2024. Disponível em:

https://www.agenciapara.com.br/noticia/52302/no-dia-mundial-do-rim-governo-tem-avaliacao-positiva-da-assistencia-para-pacientes-renais. Acesso em: 20 mai. 2024.

PARÁ. Secretaria do Estado de Saúde Pública. **Plano Estadual de Saúde 2020-2023**. Belém: SESPA, 2019. Disponível em: https://www.saude.pa.gov.br/download/plano-estadual-de-saude-2020-2023/. Acesso em: 14 jan. 2024.

PEREIRA, A. G. L. *et al*. Distribuição espacial e contexto socioeconômico da tuberculose, Rio de Janeiro, Brasil. Revista de Saúde Pública. 2015; 49:1-8. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1590/S0034-8910.2015049005470. PMid:26270014. Acesso em: 19 maio 2024.

POLIAK, S. J.; MELO, C. E. Virologia do VHC. In: ARAÚJO, E. S.; BARONE, A. A.(ed.). Hepatite C. São Paulo: Manole, 2010. p. 33-51.

SAMPAIO, R. M. M. *et al*. Perfil epidemiológico de pacientes nefropatas e as dificuldades no acesso ao tratamento. **Revista Brasileira em Promoção da Saúde**, v. 26, n. 1, p. 94-100, 2013. Disponível em: https://doi.org/10.5020/2635. Acesso em: 14 jan. 2024.

SANTA CATARINA. Secretaria da Saúde. **Hepatite C**, 2022. Disponível em: https://dive.sc.gov.br/index.php/hepatite-c. Acesso em: 14 jan. 2024.

SANTOS, M. F. R.; KUHN, M. F. Health as human right: everyday experiences in the SUS. **Research, Society and Development**, *[S. l.]*, v. 10, n. 12, p. e489101220704, 2021. DOI: 10.33448/rsd-v10i12.20704. Disponível em: https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/20704. Acesso em: 11 fev. 2024.

SANTOS, V. F. C. *et al*. Perceptions, meanings and adaptations to hemodialysis as a liminal space: the patient perspective. **Interface (Botucatu),** v. 22, n. 66, p. 853-863, 2018. Disponível em: https://doi.org/10.1590/1807-57622017.0148. Acesso em: 14 jan. 2024.

SARMENTO, L. R. *et al*. Prevalência das causas primárias de doença renal crônica terminal (DRCT) validadas clinicamente em uma capital do Nordeste brasileiro. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 40, p. 130-135, 2018. Disponível em: https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-3781. Acesso em: 14 jan. 2024.

SCHWARTZ, S. S. *et al*. The Time Is Right for a New Classification System for Diabetes: Rationale and Implications of the βCell–Centric Classification Schema. **Diabetes Care**, v. 39, n. 2, p. 179– 186, 2016. Disponível em: https://doi.org/10.2337/dc15-1585. Acesso em: 14 jan. 2024.

SESSO, R. DE C. C. et al. Censo Brasileiro de Diálise, 2009. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 32, n. 4, p. 380–384, 2010. Disponível em: https://doi.org/10.1590/S0101-28002010000400007. Acesso em: 20 jan. 2024.

SILVA, M. C. *et al*. Caracterização do perfil epidemiológico dos pacientes com doença renal crônica, atendidos em uma unidade de tratamento dialítico em Campo Mourão-PR. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 4, p. e57211427966-e57211427966, 2022. Disponível em: https://doi.org/10.33448/rsd-v11i4.27966. Acesso em: 14 jan. 2024.

SILVA, M. C. Uma experiência exitosa com portadores de Hepatite C em unidades de hemodiálise contribuindo para a microeliminaçâo da infecção. Dissertação (Mestrado) -

Programa de Pós-graduação em da Saúde/CCBS, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2022.

SILVA, M. L. B. DA *et al*. Fatores associados à subnotificação de casos de tuberculose multirresistente no Estado do Rio de Janeiro, Brasil: relacionamento probabilístico entre sistemas de informação. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 37, n. 10, 2021a. Disponível em: https://doi.org/10.1590/0102-311X00293920. Acesso em: 20 mar. 2024.

SILVA, T. K. Diabetes mellitus e hipertensão arterial em pacientes com insuficiência renal crônica em diálise: Revisão integrativa. **Research, Society and Development,** v. 10, n. 6, 2021b. Disponível em: https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/download/16121/14385/206295. Acesso em: 14 jan. 2024.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA (SBN). **Censo da SBN 2020** [Internet]. São Paulo: SBN; 2020. Disponível em: http://www.censo-sbn.org.br/. Acesso em: 13 jan. 2022.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA (SBN). **Hemodiálise.** [Internet]. São Paulo: SBN; 2019. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/hemodialise/. Acesso em: 13 jan. 2024.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. Doença Renal Crônica: Prevenção e Tratamento. São Paulo: SBN, 2020.

SOUZA, M. *et al.* Impactos da insuficiência cardíaca no sistema de saúde e previdenciário brasileiro: qual é o custo da doença?. **JBES - Jornal Brasileiro de Economia da Saúde**, *[S. l.]*, v. 14, n. 2, p. 149–161, 2022. DOI: 10.21115/JBES.v14.n2.p149-61. Disponível em: https://jbes.com.br/index.php/jbes/article/view/61. Acesso em: 28 mar. 2024.

STEVENS, P. E. *et al*. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease: introduction, qualifying statements, and key concepts. **Kidney International**, v. 105, n. 4, p. 117–S314, 2024. Disponível em: https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(23)00766-4/fulltext. Acesso em: 14 jan. 2024.

TIMM, J.; ROGGEENDORF, M. Sequence Diversity of Hepatitis C Virus: implications for immune control and therapy. **World Journal Gastroenterology**, Beijing, China, v. 13, n. 36, p. 4808-4817, 2007. Disponível em: https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i36.4808. Acesso em: 14 jan. 2024.

TIWARI, S.; SIDDIQI, S. A. Tráfico intracelular e secreção de VLDL. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 32, p. 1079–1086, 2012.

VISO, A. T. R.; VASCONCELOS, D. M. Imunopatogenia da Hepatite C. In: ARAÚJO, E. S.; BARONE, A. A.(ed.). Hepatite C. São Paulo: Manole, 2010. p. 52-68.

WEBSTER, A. C. *et al*. Chronic Kidney Disease. **The Lancet**., v. 389, p. 1238–1252, 2017. Disponível em: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32064-5. Acesso em: 14 jan. 2024.

ZHOU, B. *et al*. Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4·4 million participants. **The Lancet**, v. 387, p. 1513–1530, 2016. Disponível em: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00618-8. Acesso em: 14 jan. 2024.

APÊNDICE A – PROTOCOLO DE PESQUISA

Iniciais do Nome:_____ Idade: _____ Sexo: _____

Endereço com CEP: _____

Escolaridade_____ Profissão: _____

Renda (quantos salários): _____

Data do Início da Terapia Renal Substitutiva (hemodiálise)_____

Data do Diagnóstico da Hepatite C _____

Fatores de risco para Virus C:
( ) Uso de drogas injetáveis
( ) Transfusão de hemoderivados
( ) Material de Tatuagem, Piercing, Manicure, sem devida higienização

Realizou/Realiza Tratamento para Vírus da Hepatite C:_____

Comorbidades_____

APÊNDICE B – TERMO DE COMPROMISSO DE UTILIZAÇÃO DE DADOS

1. Identificação dos membros do grupo de pesquisa:

Nome completo (sem abreviação)	CPF
Taiana Moita Koury Alves	822.643.172-72
Nelson Veiga Gonçalves	207.220.952-87

2. Identificação da pesquisa:

a. Título do Projeto: Doença Renal Crônica Dialítica e Hepatite C No Estado Do Pará: Distribuição Espacial e Epidemiológica

b. Departamento/Faculdade/Curso: Programa de Pós-graduação em Biologia Parasitária na Amazônia/UEPA

c. Professor Orientador: Nelson Veiga Gonçalves

d. Pesquisador Responsável: Taiana Moita Koury Alves

3. Declaração

Nós, membros do grupo de pesquisa identificado acima, baseados nos itens III.3.i e III.3.t das Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos (Res CNS 466/12) e na Diretriz 12 das Diretrizes Éticas Internacionais para Pesquisas Biomédicas Envolvendo Seres Humanos (CIOMS/93), declaramos que:

a) O acesso aos dados registrados em prontuários de pacientes ou em bases de dados para fins da pesquisa científica será feito somente após aprovação do projeto de pesquisa pelo CEP responsável;

b) O acesso aos dados será supervisionado por uma pessoa que esteja plenamente informada sobre as exigências de confiabilidade;

c) Asseguraremos o compromisso com a privacidade e a confidencialidade dos dados utilizados, preservando integralmente o anonimato e a imagem do sujeito bem como a sua não estigmatização;

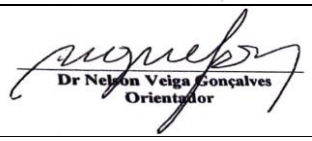
d) Asseguraremos a não utilização das informações em prejuízo das pessoas e/ou das comunidades, inclusive em termos de autoestima, de prestígio e/ou econômico-financeiro;

e) O pesquisador responsável estabeleceu salvaguardas seguras para a confidencialidade dos dados de pesquisa. Os sujeitos envolvidos serão informados dos limites da habilidade do pesquisador em salvaguardar a confidencialidade e das possíveis consequências da quebra de confidencialidade, caso seja necessário;

f) Os dados obtidos na pesquisa serão usados exclusivamente para a finalidade prevista no protocolo;

g) Os dados obtidos na pesquisa somente serão utilizados para o projeto vinculado. Todo e qualquer outro uso que venha a ser planejado, será objeto de novo projeto de pesquisa, que será submetido à apreciação do CEP responsável;

h) Assinaremos esse Termo de Consentimento de Uso de Banco de Dados, para a salvaguarda dos direitos dos sujeitos da pesquisa.

Nome completo (por extenso)	**Assinatura**
Taiana Moita Koury Alves	
Nelson Veiga Gonçalves	

Belém, 21 de setembro de 2023.

ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

UEPA - UNIVERSIDADE DO ESTADO DO PARÁ- CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE - CAMPUS II

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: DOENÇA RENAL CRÔNICA DIALÍTICA E HEPATITE C NO ESTADO DO PARÁ: DISTRIBUIÇÃO ESPACIAL E EPIDEMIOLÓGICA

Pesquisador: Taiana Moita Koury Alves

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 74507223.0.0000.5174

Instituição Proponente: Universidade do Estado do Pará - UEPA / Centro de Ciências Biológicas e da

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.539.332

Apresentação do Projeto:

O projeto trata-se de uma pesquisa de pós graduação que irá analisar o perfil epidemiológico e socioeconômico dos pacientes renais crônicos dialíticos portadores de hepatite C, no estado do Pará, no período de 2020 a 2022.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Analisar o perfil epidemiológico e socioeconômico dos pacientes renais crônicos dialíticos portadores de hepatite C, no estado do Pará, no período de 2020 a 2022.

Objetivo Secundário:

Descrever o perfil epidemiológico em função da prevalência da associação, nas regiões de integração do estado;

Analisar a distribuição espacial dos pacientes e das políticas públicas de assistência relacionadas a associação das doenças;

Correlacionar variáveis socioeconômicas, demográficas e epidemiológicas relacionadas a associação das doenças com a sua distribuição espacial;

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Presentes e de acordo com a resolução ne 466/12 e n°510/16 do CNS/ CONEP.

Endereço: Trav. Perebebui, 2623 (1° andar da biblioteca do Campus II da UEPA, Sala 01)
Bairro: Marco **CEP:** 66.087-670
UF: PA **Município:** BELEM
Telefone: (91)3131-1781 **E-mail:** cepccbs@uepa.br

UEPA - UNIVERSIDADE DO ESTADO DO PARÁ- CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE - CAMPUS II

Continuação do Parecer: 6.539.332

Cronograma	CRONOGRAMAnovo.pdf	21/09/2023 19:08:48	Taiana Moita Koury Alves	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMACEPUEPA.pdf	12/09/2023 11:54:29	Taiana Moita Koury Alves	Aceito
Declaração de concordância	AceiteOrientadorassinado.pdf	12/09/2023 11:53:52	Taiana Moita Koury Alves	Aceito
Outros	TCUDassinado.pdf	12/09/2023 11:53:04	Taiana Moita Koury Alves	Aceito
Outros	aceiteSESPA.pdf	12/09/2023 11:51:52	Taiana Moita Koury Alves	Aceito
Outros	aceiteSESMA.pdf	12/09/2023 11:51:05	Taiana Moita Koury Alves	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoCEPUEPAset23.docx	12/09/2023 11:48:51	Taiana Moita Koury Alves	Aceito
Folha de Rosto	folharostoassinada.pdf	12/09/2023 11:47:38	Taiana Moita Koury Alves	Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

BELEM, 29 de Novembro de 2023

Assinado por:
REGINA GABRIELA CALDAS DE MORAES
(Coordenador(a))

Endereço: Trav. Perebebui, 2623 (1º andar da biblioteca do Campus II da UEPA, Sala 01)
Bairro: Marco **CEP:** 66.087-670
UF: PA **Município:** BELEM
Telefone: (91)3131-1781 **E-mail:** cepccbs@uepa.br

ANEXO B – TERMO DE ANUÊNCIA INSTITUCIONAL

SESPA

Secretaria Adjunta de Gestão Administrativa
Diretoria de Gestão do Trabalho e da Educação na Saúde
Coordenação de Educação na Saúde
Gerência de Documentação e Informação

TERMO DE ANUÊNCIA INSTITUCIONAL

Pelo presente termo e na qualidade de responsável pela Secretaria de Estado de Saúde Pública do Pará, declaramos que aceitamos, conforme preconiza a Resolução n.º 580 do Conselho Nacional de Saúde de 22 de março de 2018, a realização da Tese de Doutorado intitulada: "Doença Renal Crônica Dialítica e Hepatite C no Estado do Pará: Distribuição Espacial e Epidemiológica", da doutoranda Taiana Moita Koury Alves sob a orientação do Prof. Dr. Nelson Veiga Gonçalves e tendo como campo de pesquisa a Diretoria de Vigilância em Saúde/SESPA.

Belém, 20 de outubro de 2023.

Sipriano Ferraz Santos Júnior

Secretário Adjunto de Gestão de Políticas de Saúde

ANEXO C – AUTORIZAÇÃO PARA COLETA DE DADOS

SESMA Secretaria de Saúde | BELÉM PREFEITURA TAMO JUNTO POR BELÉM

NÚCLEO DE EDUCAÇÃO PERMANENTE / DGRTS

AUTORIZAÇÃO PARA COLETA DE DADOS

Informamos para os devidos fins que a SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE - SESMA, aceita a realização do Projeto de Pesquisa da Tese de Doutorado do Programa de pós-graduação em Biologia Parasitária na Amazônia da Universidade do Estado do Pará (UEPA), intitulado **"DOENÇA RENAL CRÔNICA DIALÍTICA E HEPATITE C NO ESTADO DO PARÁ: DISTRIBUIÇÃO ESPACIAL E EPIDEMIOLÓGICA"**, de autoria da pesquisadora Taiana Moita Koury Alves**,** sob orientação da **Prof. Dr. Nelson Veiga Gonçalves**.

Conforme os objetivos e a metodologia da pesquisa acima citada, esclarecemos que para seu desenvolvimento deverão ser assegurados os requisitos abaixo:

1. O cumprimento das determinações éticas da Resolução nº466/2012 CNS/CONEP;
2. A garantia de solicitar e receber esclarecimentos antes, durante e depois dodesenvolvimento da pesquisa;
3. Não haverá nenhuma despesa para esta instituição que seja decorrente da participaçãonessa pesquisa;
4. No caso do não cumprimento dos itens acima, a liberdade de retirar o autorizo a qualquer momento da pesquisa sem penalização alguma.

Portanto**,** comunicamos que a pesquisa está **AUTORIZADA** pelo Núcleo de Educação Permanente em Saúde (NEP-DGRTS-SESMA), do Município de Belém-Pa, para ser realizado no Departamento de Regulação da Secretaria Municipal de Saúde de Belém (DERE/SESMA).

Belém, 10 de Maio de 2023.

Raimunda Silvia Gatti Norte
Coordenadora do Núcleo de Educação Permanente
DGRTS/SESMA

Av. Governador José Malcher nº 2821
Bairro: São Brás Belém - PA
CEP: 66090-100
Tel: (91) 98413-1388/3184-6111
pesquisaextensaosesma@gmail.com