

Hepatites virais: aspectos da epidemiologia e da prevenção

Viral Hepatitis: epidemiological and preventive aspects

Cristina Targa Ferreira

Serviço de Pediatria

Setor Gastroenterologia Pediátrica

Hospital de Clínicas de Porto Alegre - RS

Rua Ramiro Barcelos, 2.400 - 4º andar

90035-003 – Porto Alegre, RS

cristinatarga@terra.com.br

Themis Reverbél da Silveira

Professora Adjunta da Faculdade de Medicina

Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS

Chefe do Programa de Transplante Hepático Infantil

Hospital de Clínicas de Porto Alegre - RS

Resumo

As hepatites virais são doenças causadas por diferentes agentes etiológicos, de distribuição universal, que têm em comum o hepatotropismo. Possuem semelhanças do ponto de vista clínico-laboratorial, mas apresentam importantes diferenças epidemiológicas e quanto à sua evolução. As últimas décadas foram de notáveis conquistas no que se refere à prevenção e ao controle das hepatites virais. Entre as doenças endêmico-epidêmicas, que representam problemas importantes de saúde pública no Brasil, salientam-se as Hepatites Virais, cujo comportamento epidemiológico, no nosso país e no mundo, tem sofrido grandes mudanças nos últimos anos. A melhoria das condições de higiene e de saneamento das populações, a vacinação contra a Hepatite B e as novas técnicas moleculares de diagnóstico do vírus da Hepatite C estão entre esses avanços importantes. As condições do nosso país: sua heterogeneidade socioeconômica, a distribuição irregular dos serviços de saúde, a incorporação desigual de tecnologia avançada para diagnóstico e tratamento de enfermidades, são elementos importantes que devem ser considerados na avaliação do processo endemico-epidêmico das hepatites virais. O número de pacientes infectados é incerto, relacionado geralmente a alguns Estados e municípios brasileiros, e o esclarecimento dos agentes causadores das hepatites, cuja identificação requer técnicas laboratoriais complexas de biologia molecular, é realizado de maneira insuficiente. Por outro lado, “a progressiva integração entre as instâncias gestoras dos programas de vigilância e controle das doenças com grupos de pesquisa e desses com os serviços” e a disponibilização de bancos de dados nacionais mais confiáveis apontam para novos e melhores caminhos. No presente artigo é feita uma revisão sucinta das hepatites A, B e C, as mais frequentes no nosso país, assim como de sua epidemiologia e das estratégias preferenciais para a prevenção dessas doenças.

Palavras-chave: Hepatites virais. Epidemiologia. Hepatite A. Hepatite B. Hepatite C. Prevenção.

Abstract

Viral hepatitis is a disease caused by different etiological agents with universal distribution and that have hepatotropism as a common characteristic. They are similar from a clinical-laboratorial point-of-view, but present significant differences in their epidemiology and outcome. The past few decades have brought remarkable victories in relation to the prevention and control of viral hepatitis. Viral hepatitis is very important among the endemic-epidemic diseases that are major public health problems in Brazil, and its epidemiological behavior has undergone major changes over the past few years, both in our country and worldwide. The expansion of substantial improvement in sanitary conditions, the increase in the coverage of hepatitis B vaccination, and the new molecular diagnostic assays of Hepatitis C virus were all decisive factors that contributed to these changes. Various important conditions in our country (socio-economic heterogeneity, irregular distribution of health services, unequal incorporation of advanced techniques for diagnosis and treatment of diseases) must be taken into account when assessing the endemic-epidemic process of viral hepatitis. The number of infected patients is uncertain, especially in some Brazilian states and cities, and the elucidation of the causal agents of hepatitis, whose identification requires complex molecular biology laboratory techniques, is insufficiently performed. On the other hand, "the progressive integration of agencies that manage disease surveillance and control programs and research groups, and between the latter and services," and the availability of more reliable national databases, suggest new and better possibilities. In the present paper, we have briefly reviewed hepatitis A, B and C, the most frequent forms in our country, and the epidemiology and the preferred strategies for preventing this disease.

Key Words: Viral hepatitis. Epidemiology. Hepatitis A, Hepatitis B. Hepatitis C. Prevention.

Introdução

As hepatites virais são doenças causadas por diferentes agentes etiológicos, de distribuição universal, que têm em comum o hepatotropismo. Possuem semelhanças do ponto de vista clínico-laboratorial, mas apresentam importantes diferenças epidemiológicas e quanto à sua evolução. Os últimos 50 anos foram de notáveis conquistas no que se refere à prevenção e ao controle das hepatites virais. Os mais significativos progressos foram a identificação dos agentes virais, o desenvolvimento de testes laboratoriais específicos, o rastreamento dos indivíduos infectados e o surgimento de vacinas protetoras.

Enfrentar o importante problema de saúde pública que constituem, no Brasil, as doenças transmissíveis endêmico-epidêmicas, continua sendo um grande desafio. Entre essas doenças salientam-se as Hepatites Virais, cujo comportamento epidemiológico, no nosso país e no mundo, tem sofrido grandes mudanças nos últimos anos. A expansão da cobertura vacinal no que se refere à Hepatite B, a mais efetiva detecção por parte dos Bancos de Sangue do vírus C e a substancial melhoria das condições sanitárias, entre outros, foram fatores decisivos que muito contribuíram para esta modificação. As condições do nosso país: sua heterogeneidade socioeconômica, a distribuição irregular dos serviços de saúde, a incorporação desigual de tecnologia avançada para diagnóstico e tratamento de enfermidades, são elementos importantes que devem ser considerados na avaliação do processo endemo-epidêmico das hepatites virais. O número de pacientes infectados é incerto, relacionado geralmente a alguns Estados e municípios brasileiros, e o esclarecimento dos agentes causadores das hepatites, cuja identificação requer técnicas laboratoriais complexas de biologia molecular, é realizado de maneira insuficiente. Por outro lado, "a progressiva integração entre as instâncias gestoras dos programas de vigilância e controle das doenças com grupos de pesquisa e desses com os serviços" e a disponibilização

de bancos de dados nacionais mais confiáveis apontam para novos e melhores caminhos¹.

O Ministério da Saúde criou, em 5 de fevereiro de 2002, o Programa Nacional para a Prevenção e o Controle das Hepatites Virais (PNHV), que deverá contribuir para aprimorar o conjunto de ações de saúde relacionadas às hepatites^{2,3}. Três importantes projetos de avaliação epidemiológica das hepatites virais foram propostos: 1) Projeto Sentinela de Gestantes – para 40.000 mulheres em idade fértil; 2) Projeto Sentinela das Forças Armadas – para 8.000 recrutas; e 3) Inquérito Domiciliar Nacional – para 65.000 pessoas entre cinco e 39 anos de idade. No Projeto Sentinela de Gestantes realizado pela Coordenação Nacional de DST/Aids serão realizados testes para sífilis, HIV, Hepatite B e Hepatite C em maternidades de todo o país. O Projeto Sentinela das Forças Armadas, também organizado pela Coordenação Nacional de DST/Aids, irá avaliar jovens entre 17 e 22 anos para sífilis, HIV, VHB e VHC. O terceiro estudo, planejado por CENEPI/FUNASA, será um inquérito em todas as capitais brasileiras, onde serão avaliadas as hepatites A, B e C. A partir dos dados colhidos nesses projetos, a realidade das hepatites virais no Brasil poderá ser melhor avaliada e as ações de prevenção e assistência às pessoas doentes poderão ser melhor planejadas.

A grande importância das hepatites não se limita ao enorme número de pessoas infectadas; estende-se também às complicações das formas agudas e crônicas. Os vírus causadores das hepatites determinam uma ampla variedade de apresentações clínicas, de portador assintomático ou hepatite aguda ou crônica, até cirrose e carcinoma hepatocelular. Considerando que as conseqüências das infecções são diversas, na dependência do tipo de vírus, o diagnóstico de hepatite, nos dias atuais, será incompleto, a menos que o agente etiológico fique esclarecido.

Para fins de vigilância epidemiológica, as hepatites podem ser agrupadas de acordo com a maneira preferencial de transmissão em fecal-oral (vírus A e E) e parenteral (vírus B, C, D); mas são pelo menos sete os tipos de vírus que já foram caracterizados: A, B, C, D,

E, G e TT, que têm em comum o hepatotropismo. Uma das principais características que diferenciam esses vírus é a sua capacidade (ou incapacidade) de determinar infecções crônicas; outra é a possibilidade de ocasionar comprometimento sistêmico relevante (como a glomérulo-nefrite do VHB e a crioglobulinemia do VHC). Os vírus A, B, e C são os responsáveis pela grande maioria das formas agudas da infecção. Mas, apesar do crescente uso de técnicas laboratoriais cada vez mais sensíveis, cerca de 5% a 20% das hepatites agudas permanecem sem definição etiológica⁴. Nas hepatites fulminantes, essa porcentagem torna-se ainda maior.

A condição *sine qua non* para se definir estratégias no controle das hepatites virais é que a amplitude do problema seja (re)conhecida. A vigilância epidemiológica das hepatites no nosso país utiliza o sistema universal e passivo, baseado na notificação compulsória dos casos suspeitos. Embora o sistema de notificação tenha apresentado melhoras, ele ainda é insatisfatório. As principais questões a serem investigadas, e que podem contribuir para o melhor controle das hepatites, estão relacionadas à definição dos diferentes tipos de vírus e das doenças que determinam. Não há dúvida que o diagnóstico precoce de infecção pelos VHB ou VHC traz benefícios para os pacientes, permitindo escolher o momento mais adequado para iniciar um eventual tratamento da forma crônica da doença. No entanto, é sabido que a identificação de portadores assintomáticos de doenças infecciosas crônicas é muito difícil e onerosa. Por outro lado, a incorporação de técnicas novas para auxiliar na propedêutica e terapêutica das hepatites virais elevou muito o custo da assistência médica.

Neste artigo será feita uma revisão sucinta das hepatites A, B e C, as mais frequentes no nosso país, e das estratégias preferenciais para a prevenção dessas doenças. Os aspectos terapêuticos não serão abordados.

Hepatite Viral A

Trata-se da infecção causada por um vírus RNA classificado como sendo da família

Picornavirus, transmitida por via fecal-oral e que atinge mais freqüentemente crianças e adolescentes. O vírus A é a causa mais freqüente de hepatite viral aguda no mundo. Conforme estimativa da Organização Pan-americana de Saúde, anualmente ocorrem no Brasil cerca de 130 novos casos por 100.000 habitantes, e o país é considerado área de risco para a doença. A análise da prevalência dos diversos tipos de hepatite no Brasil, em 2000, mostrou que o vírus A continua sendo o principal causador da doença, representando 43% dos casos registrados de 1996 a 2000. A faixa etária na qual o diagnóstico foi mais freqüente foi dos 5 aos 9 anos de idade³.

O vírus tem distribuição universal e é transmitido basicamente pela via fecal-oral. A água e os alimentos contaminados com fezes com vírus A são os grandes veículos de propagação da doença. Água contaminada pode provir de esgotos e, de alguma maneira, entrar em contato com os alimentos. Sabe-se que o vírus A pode sobreviver longos períodos (de 12 semanas até 10 meses) em água e que moluscos e crustáceos podem reter e acumular o vírus até 15 vezes mais do que o nível original da água.

A transmissão é mais comum quando há contato pessoal íntimo e prolongado dos doentes com indivíduos suscetíveis à infecção. Observa-se a presença do vírus A no sangue e nas fezes dos indivíduos infectados duas a três semanas antes do início dos sintomas e, nas fezes, por cerca de duas semanas após a infecção. Conseqüentemente, os maiores fatores de risco são o convívio familiar, especialmente com crianças menores de seis anos, a alimentação preparada por ambulantes e os agrupamentos institucionais (militares, creches, prisões). De uma maneira geral, em cerca da metade dos casos de hepatite A não se identifica a fonte de contágio. A disseminação está de acordo, diretamente, com o nível socioeconômico da população⁵. Clemens et al.⁶ analisaram a soroprevalência da hepatite A em aproximadamente 3.600 indivíduos, entre 1 e 40 anos de idade, em quatro diferentes capitais do país, e obtiveram uma soroprevalência geral

de 64,7%. O padrão foi muito heterogêneo, sendo alto na região Norte (92,8%) e Nordeste (76,5%), enquanto endemicidades menores foram observadas no Sul e Sudeste (55,7%). A soroprevalência de anticorpos anti-HVA atingiu níveis superiores a 90% somente em coortes mais velhas, com isso indicando um padrão de endemicidade intermediária. O grupo socioeconômico mais baixo foi, nas quatro regiões, o mais atingido. No Norte houve alta soroprevalência de anticorpos anti-HVA na infância, tanto na classe socioeconômica baixa quanto na alta. Essa diversidade de soroprevalência de anti-HVA representa um problema importante de saúde pública. Crianças, adolescentes e adultos jovens soronegativos têm um risco similar ao de viajantes para regiões de alta endemicidade, pois estão sob risco permanente de exposição. Em Israel, Dagan⁷, em um estudo bem conduzido, evidenciou variações regionais de endemicidade relacionadas à idade, grau de educação, condições de higiene e de saneamento básico. Nas regiões pouco desenvolvidas as pessoas são expostas em idades bem precoces, sobretudo através das formas assintomáticas ou anictéricas da doença.

A gravidade do quadro clínico está diretamente ligada à idade do paciente. Icterícia costuma estar presente em < 10% das crianças com idade inferior a seis anos, em 40-50% daquelas com mais idade e em 70-80% dos adultos. Nos pacientes que não desenvolvem icterícia, os vírus comportam-se da mesma maneira, disseminando-se no meio ambiente, antes do diagnóstico ser suspeitado. Esse é um dos motivos porque o isolamento do paciente, e de seus contactantes, costuma ser uma medida pouco eficaz para conter a disseminação da doença.

A doença é autolimitada e considerada benigna. Deve ser ressaltada, porém, a existência de "formas atípicas" da hepatite e que, dada a sua alta incidência, é a principal causa de insuficiência hepática aguda (hepatite fulminante) em nosso meio. Em estudo recente realizado em seis países latino-americanos, observamos que o vírus A foi responsável por aproximadamente 40% dos 90 ca-

sos de insuficiência hepática aguda, em crianças (dados não publicados). Entre as chamadas “formas atípicas” da hepatite A, as mais importantes são: a) colestática – quando há predominância das manifestações obstrutivas, com icterícia e prurido intenso de longa duração; b) polifásica, bifásica ou recorrente – nos casos de retorno das manifestações clínicas e/ou laboratoriais após a aparente cura do processo; e c) a associada a alterações extra-hepáticas graves, como pancreatite e aplasia de medula, por exemplo. Estas formas “atípicas” não progridem para a cronicidade, mas podem acarretar dificuldades de diagnóstico e, não raro, de orientação terapêutica.

Considerações sobre a prevenção da Hepatite A

O VHA é relativamente resistente ao calor, éter ou ácido. É inativado pela formalina (1:4.000 a 37 graus por 72 horas), por microondas, pela utilização de cloro (1 p.p.m por 30 minutos) e por irradiação ultravioleta. Para prevenir a disseminação do vírus há necessidade de rigorosa higiene pessoal dos doentes e adequada desinfecção dos banheiros utilizados pelos pacientes e de brinquedos (nas creches, por exemplo), lembrando que o VHA pode permanecer na superfície dos objetos por semanas. Os indivíduos com hepatite não devem preparar alimentos para outras pessoas, e durante a fase aguda da infecção devem ficar afastados das comunidades.

Muitos relatos, de diferentes países, mostram que a melhoria nas condições sanitárias de uma determinada população reduz a prevalência da doença. Em particular, o suprimento de água segura, a longo prazo, diminui a prevalência da hepatite A. A disponibilidade de água tratada nos domicílios é uma medida eficaz para o controle da doença. Com essas melhorias, os indivíduos passam a entrar em contato com o VHA em idades mais avançadas, quando, ironicamente, há aumento das formas ictéricas de hepatite e, inclusive, o aparecimento mais frequente de complicações. Por essa razão, ao lado das medidas sanitárias, a vacinação con-

tra o VHA deve ser estimulada como um meio efetivo para o controle da doença.

O fato de ter sido descrito apenas 1 sorotipo do vírus A, embora diferenças genotípicas tenham sido encontradas, facilita o controle da hepatite A através da vacinação. Nos últimos anos foram desenvolvidas vacinas contra hepatite A, tanto de vírus vivos, atenuados, quanto de vírus inativados. O valor da vacina na proteção à doença é grande. São vacinas altamente imunogênicas e seguras, que produzem 95% a 100% de soroconversão em indivíduos saudáveis. Há comprovação do seu valor, através de estudos populacionais em várias partes do mundo. É capaz de evitar a disseminação da doença durante surtos, protegendo também os contactantes domiciliares. Os efeitos colaterais são de pouca importância, e geralmente ocorre dor apenas no ponto do inóculo. A inoculação deve ser feita na pré-exposição viral, em pessoas com risco aumentado: viajantes para zonas de média e alta prevalência, crianças de áreas endêmicas, homens que fazem sexo com homens, receptores de fatores concentrados de coagulação, pacientes hepatopatas crônicos e usuários de drogas injetáveis.

Em Israel, após estudos econômicos bem conduzidos, foi determinada em 1999 a vacinação em massa da população⁸. Em 1995, a incidência anual era de 41 casos por 100.000 habitantes; em 2002, as taxas foram inferiores a 5 por 100.000 indivíduos. Com isso, Israel tornou-se o primeiro país a instituir um programa nacional de imunização contra a Hepatite A. Nos EUA, a vacinação foi liberada para crianças com mais de 2 anos, mas nas regiões com alta prevalência do vírus A admite-se que a melhor idade para vaciná-las é antes de entrarem em contato com o VHA. Estudos feitos por Linder et al.⁹ mostraram o declínio dos anticorpos maternos no 1º semestre, a utilização da vacina concomitante com DTPa e a resposta positiva à vacina contra hepatite A de lactentes com anticorpos maternos positivos, justificando a vacinação no primeiro ano de vida em regiões de alta prevalência de VHA. A utilização de vacinação universal abre, evi-

dentemente, a perspectiva de erradicação da hepatite A no mundo.

No Brasil, a vacina, que é de custo elevado, ainda não foi incorporada no calendário de vacinação do Ministério da Saúde, mas está disponível para grupos especiais nos CRIES. Estão licenciadas as vacinas HAVRIX (SmithKlineBeecham) e VAQTA (Merck Sharp Dohme), que são apresentadas em concentrações diferentes, sem correspondência entre as diferentes unidades adotadas. A soroconversão das duas vacinas alcançam níveis de 100% quando se utiliza o esquema convencional de duas doses. As apresentações da vacina HAVRIX são 720 (0,5 ml) e 1440 (1ml), devendo-se fazer o reforço entre 6 e 12 meses após a primeira dose. A vacina VAQTA é apresentada em duas formulações: uma pediátrica/adolescente (2 a 17 anos), que contém 25 U de antígeno do VHA em 0,5 ml, e outra para adultos (>17anos), com 50 U de antígeno por dose de 1 ml. É administrada IM, no deltóide, em duas doses, com um intervalo entre elas de 6 a 12 meses. Esquemas de dose única das vacinas contra hepatite A (tanto Havrix quanto Vaqta) já tiveram sua eficácia demonstrada, facilitando sobremaneira a sua administração.

Em estudo recentemente concluído em Porto Alegre, a resposta à vacina inativada HAVRIX em dois grupos de crianças e adolescentes, com Síndrome de Down e com cirrose, foi plenamente satisfatória¹⁰⁻¹². A vacina mostrou-se altamente imunogênica e bem tolerada, com taxas de soroconversão de 100% e de 97%, respectivamente.

Deve ainda ser lembrada a possibilidade de combinar a proteção contra VHA e VHB em uma mesma vacina, que é a TWINRIX, (SmithKline Beecham), em esquema de três doses (0,1 e 6 meses), indicada particularmente para adolescentes e adultos não imunes. Recentemente, avaliamos a resposta da vacina combinada (contra hepatite A e B) em crianças e adolescentes, em esquema de apenas duas doses, e os resultados foram muito bons¹³.

O uso da Gamaglobulina imune comum (GIC) está sendo, na maioria dos casos, substituída pela vacina contra a hepatite A. A pro-

teção que confere é por curto espaço de tempo (no máximo seis meses) e a sua eficácia depende do teor de anticorpos existente na preparação. Quando a imunoglobulina é utilizada antes da exposição ao VHA, ou logo após (6-7 dias), há proteção contra a doença clínica em cerca de 80-90% dos casos. Não impede a infecção, mas atenua as manifestações clínicas. Pode ser empregada para indivíduos contactantes de alto risco, dentro de no máximo uma semana do contágio, ou ainda em situações epidêmicas. Após 14 dias, no entanto, o valor do seu uso é nulo. A dose adequada é 0,02 ml/kg de peso, intramuscular ou, quando se deseja proteção por mais de três meses, a dose é maior: 0,06 ml/kg, que deve ser repetida se a exposição se mantiver.

Em resumo, está bem demonstrado que a doença pode ser erradicada através de melhores condições de saneamento e de vacinação em massa, e que para se organizar adequadamente o conjunto das ações de saúde é necessário ampliar a notificação e melhorar a vigilância dos casos de hepatite. Consideramos aconselhável que os dados colhidos incluam:

- Controle dos fatores de risco para infecção
- Monitoramento das tendências epidemiológicas
- Identificação e avaliação das epidemias
- Identificação e avaliação dos surtos de fontes comuns
- Controle das oportunidades perdidas de vacinação
- Avaliação do impacto dos programas de vacinação

Hepatite B

O vírus da hepatite B está classificado na família HepaDNA. Devido à sua alta especificidade, o VHB infecta o homem, que constitui o reservatório natural. O risco de desenvolver doença aguda icterica aumenta com a idade do paciente, inversamente à possibilidade de cronificação. Quando os recém-nascidos entram em contato com os vírus B há 90% de chance de se tornarem

cronicamente infectados; quando a infecção ocorre aos cinco anos, a possibilidade cai para 30-50%, sendo a taxa reduzida para 5-10% se a infecção ocorre em adultos. A infecção pelo vírus B é considerada alta onde a prevalência do AgHBs+ é superior a 7% ou a população evidencia infecção prévia (Anti-HBc IgG+) em taxa superior a 60%. São considerados de endemicidade intermediária aqueles locais onde a prevalência de infecção se situa entre 20 e 60% (Anti-HBc IgG+) e o AgHBs+ entre 2 e 7%. As áreas com AgHBs+ < 2,0% são definidas como de baixa prevalência, sendo pouco freqüente, nessa circunstância, a infecção neonatal¹⁴. Nessas regiões, os grupos de risco para VHB serão definidos, fundamentalmente, pelo comportamento individual e social: profissionais da área da saúde, homossexuais masculinos, usuários de drogas intravenosas, prostitutas, pacientes em hemodiálise.

A Organização Mundial de Saúde estima que cerca de 2 bilhões de pessoas no mundo já tiveram contato com o vírus da hepatite B (VHB), e que 325 milhões tornaram-se portadores crônicos¹⁴. Em termos mundiais, as taxas de prevalência da hepatite B variam amplamente, de 0,1% a taxas superiores a 30%, como as verificadas em países asiáticos. Considerando que muitos indivíduos infectados são assintomáticos e que as infecções sintomáticas são insuficientemente notificadas, a freqüência da hepatite B é, certamente, ainda subestimada. O Ministério de Saúde estima que, no Brasil, pelo menos 15% da população já esteve em contato com o vírus da hepatite B e que 1% da população apresenta doença crônica relacionada a este vírus^{2,3}. Os estudos epidemiológicos sobre hepatite B no Brasil são escassos e, em geral, ocuparam-se de grupos populacionais específicos. A análise de base populacional feita no município de São Paulo detectou portadores crônicos em 1,02% (AgHBs +)¹⁵. Há áreas consideradas de alto risco, como no oeste do Paraná e em certas regiões da Amazônia. De acordo com Bensabath e Leão¹⁶, apesar da desigualdade das notificações, as taxas referentes à mortalidade por hepatites, na região Amazônica, são mais altas do

que no resto do Brasil. A partir de 1989, quando foi iniciada a vacinação em massa de crianças com menos de 10 anos, na Amazônia Ocidental, foi observada uma queda significativa na mortalidade. De uma maneira geral, a soroprevalência revela percentuais variáveis de AgHBs de 1,9% a 13,5%, e de 10,4% a 90,3% para o anti-HBs¹⁶.

O estudo de soroprevalência da hepatite B que realizamos em quatro capitais brasileiras mostrou uma taxa geral de 7,9% de anti-HBc positivo. A mais alta prevalência foi observada na região Norte, com taxas significativamente mais elevadas no grupo de baixo nível socioeconômico e entre adolescentes¹⁶. A transmissão do vírus B se faz através de solução de continuidade (pele e mucosas); relações sexuais; exposição percutânea (parenteral) a agulhas ou outros instrumentos contaminados; transfusão de sangue e hemoderivados; uso de drogas intravenosas; procedimentos odonto-médico-cirúrgicos, quando não respeitadas as regras de biossegurança; transmissão vertical e contatos domiciliares. Em outro estudo, que realizamos para avaliar a soroprevalência das hepatites A e B na América Latina, foi observado um dramático aumento na positividade de anti-HBc entre os adolescentes a partir de 16 anos, nos cinco países analisados além do Brasil¹⁷.

Sabe-se hoje que o VHB circula em altas concentrações no sangue e em títulos baixos nos outros fluidos orgânicos, e que é aproximadamente 100 vezes mais infectante do que o HIV e 10 vezes mais do que o VHC¹⁸. O sangue e os outros líquidos orgânicos de uma pessoa portadora do VHB já podem ser infectantes duas a três semanas antes de aparecerem os primeiros sinais da doença, e se mantêm assim durante a fase aguda. Atenção especial deve ser dada aos portadores crônicos que podem permanecer infectantes por toda a vida. Em geral, quando a hepatite B é adquirida no período perinatal, há enorme possibilidade de cronificação, decorrente da tolerância imunológica própria dessa fase da vida. Casos de hepatite fulminante, no entanto, foram descritos em lactentes, quando ao mesmo tempo há passagem de

Anti-HBc e de Anti-HBe da mãe para os filhos. Há, nesses casos, uma resposta imunológica exacerbada e, quando ocorre o desaparecimento dos anticorpos maternos, as células citotóxicas, sensibilizadas ao AgHBc e ao AgHBe, poderão destruir, de maneira fulminante, os hepatócitos infectados. As crianças do sexo masculino têm maior risco de desenvolver doença hepática crônica. Ao analisar a história natural da infecção que ocorre por transmissão vertical, alguns elementos chamam a atenção: a) geralmente os pacientes são assintomáticos; b) o clareamento do AgHBs é raro (< 2%) nos primeiros anos de vida; c) a negatização do AgHBs é de apenas cerca de 0,6% ao ano; e d) na maioria dos casos de hepatocarcinoma, o VHB foi adquirido por transmissão vertical. Mas as crianças também se contaminam na infância através de transmissão horizontal, por contato interpessoal, ou através da contaminação com líquidos corporais que contenham o agente, tais como: lágrima, suor, sêmen, urina, secreções de feridas e, ainda, o próprio leite materno¹⁹.

Considerações sobre a prevenção da Hepatite B

O conhecimento adequado sobre a frequência do vírus B e a implementação de estratégias indicadas para a sua prevenção exigem métodos complexos de vigilância epidemiológica. Além da prevalência geral na população, devem ser avaliados os indivíduos que constituem grupos de risco e, ainda, aqueles que apresentam diferentes condições patológicas tais como: infecção perinatal, hepatites agudas e crônicas, portadores assintomáticos do vírus B, cirróticos e pacientes com carcinoma hepatocelular²⁰.

Todas as gestantes devem ser avaliadas no exame pré-natal (3º trimestre) em relação aos marcadores do vírus B. Em 407 gestantes avaliadas nos anos 1998-1999, no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, a prevalência do AgHBs foi baixa, de 0,73% (dados não publicados). A vigilância da infecção perinatal deve incluir, além da identificação das mães infectadas com o VHB, os testes pós-vacinação dos lactentes nascidos de

mães com AgHBs positivo. Estes testes, realizados nos lactentes após a vacina contra hepatite B, têm também a finalidade de identificar aqueles não-respondedores e que requerem re-vacinação. Há muitos anos se questiona se o aleitamento materno tem um papel importante na transmissão da hepatite B. Marcadores virais como o AgHBs, e mesmo partículas de DNA-VHB, já foram isolados em amostras de leite materno e de colostro. Por outro lado, a frequência reduzida da identificação do agente viral nestas circunstâncias tem um significado relativo. Há situações que estão relacionadas à amamentação, como as fissuras nos mamilos, sangramentos e exsudato de lesões nas mamas que podem facilmente expor o recém nascido ao VHB²¹.

Através da monitorização dos indivíduos recentemente infectados pode-se ter informações críticas para identificar com segurança surtos de Hepatite B. Embora pouco frequentes, há descrição de surtos em hospitais, envolvendo transmissão de pacientes a pacientes, através de equipamentos contaminados, frascos de medicamentos multi-uso e transplantes de órgãos, entre outros²².

No que se refere à vigilância de hepatopatias crônicas, o marcador AgHBs positivo é de grande valor. Pode ser identificado, virtualmente, em todos os casos de hepatite crônica, facilitando o encaminhamento para centros de referência de diagnóstico e tratamento e, ainda, possibilitar a imunização de contactantes. A especificidade do AgHBs é alta quando utilizado para avaliar pessoas com sinais e/ou sintomas de hepatopatia. No entanto, a probabilidade de ser um resultado “falso positivo” não é desprezível quando o exame for utilizado em indivíduos assintomáticos e/ou sem qualquer fator de risco. Nesses casos é necessária a confirmação por outros marcadores sorológicos (AgHBe, antiHBc) ou por biologia molecular (DNA-VHB). A identificação de pessoas com infecção crônica pelo VHB através de um diagnóstico precoce pode reduzir a transmissão continuada da infecção, e o tratamento antiviral diminui o risco de evolução

para a cirrose e para o carcinoma hepatocelular. A possibilidade de morbidade adicional, causada por outro agente etiológico (HVA, por exemplo), pode ser controlada através da vacina contra a hepatite A.

Imunoprofilaxia pré-exposição

A vacinação contra o VHB é a maneira mais eficaz na prevenção de infecção aguda ou crônica, e também na eliminação da transmissão do vírus em todas as faixas etárias^{20,23,24}. As estratégias utilizadas para eliminar a transmissão viral são constituídas por quatro componentes:

- prevenção de infecção perinatal, através de triagem materna e de profilaxia pós-exposição dos recém-nascidos de mães AgHBs +;
- vacinação contra hepatite B de todas as crianças, visando prevenir a infecção na infância e em idade mais avançadas;
- vacinação dos adolescentes que não foram protegidos;
- vacinação de indivíduos pertencentes a grupos de risco.

A vacinação contra a hepatite B de recém-nascidos e menores de 1 ano já foi implantada, com sucesso, nos serviços básicos de saúde do nosso país. Mais recentemente, uma das metas do Ministério da Saúde é vacinar jovens com menos de 20 anos. A redução da transmissão sexual está sendo enfrentada em trabalho conjunto com a Coordenação DST/Aids em campanhas de esclarecimento e distribuição de preservativos. Para as populações específicas, com grau elevado de risco (homens que fazem sexo com homens, presidiários, prostitutas, usuários de drogas ilícitas) urge que sejam promovidas campanhas com distribuição de material informativo. No entanto, mesmo entre os profissionais de saúde, podem ser necessárias medidas para esclarecimento sobre as hepatites virais: um estudo recente realizado por nós, em Porto Alegre, para avaliar o grau de conhecimento de ginecologistas e obstetras sobre hepatite B foi preocupante¹⁹.

A vacina contra a hepatite B é extremamente eficaz (90 a 95% de resposta vacinal em adultos imunocompetentes), não apre-

senta toxicidade e produz raros e pouco significativos efeitos colaterais^{23,25}. As doses recomendadas variam conforme o fabricante do produto. É feita IM (não pode ser feita nos glúteos) e, seguindo o esquema clássico, com intervalo entre as doses de zero, 1 e 6 meses. Há outros esquemas de vacinação mais rápidos para certas circunstâncias²³⁻²⁵. A gravidez e a lactação não são contra-indicações para o uso da vacina. A administração da série completa das doses da vacina é o objetivo de todos os esquemas de imunização, mas níveis protetores de anticorpos se desenvolvem após uma dose da vacina em 30% a 50% de adultos saudáveis, e em 75% após duas doses^{14,23}. Inúmeros estudos, nacionais e internacionais, já mostraram que a vacina contra o VHB apresenta bons resultados também para a proteção de grupos de risco: homossexuais promíscuos, hemodialisados, pacientes imunodeprimidos, usuários de drogas etc

A vacinação de indivíduos imunes ao VHB ou daqueles que já foram vacinados não aumenta os riscos dos efeitos adversos da vacina. Em populações com taxas altas de infecção e/ou de cobertura vacinal, se o estado de imunidade de um indivíduo adulto é desconhecido, podem ser realizados testes sorológicos antes de se usar a vacina e, assim, reduzir custos. O mesmo, porém, não deve ser feito nas áreas de baixa endemicidade e/ou com crianças e adolescentes.

Não há razão para se determinar a resposta laboratorial de anticorpos à vacinação em crianças, adolescentes e adultos saudáveis. No entanto, para grupos de risco, imunocomprometidos e para os profissionais de saúde, está indicada a avaliação do anti-HBs⁴. Quando não há resposta adequada, após a primeira série de vacinação, grande parte dos profissionais responderá a uma outra dose de vacina. Para um indivíduo ser considerado “não respondedor” o resultado do anti-HBs deve ser negativo dentro de seis meses após a terceira dose da vacina. Cerca de 5% das crianças não respondem à vacinação, sendo que a resposta dos recém-nascidos, com menos de 2 kg, à vacinação ainda não está bem estabelecida.

Profilaxia pós-exposição

Imunização ativa, passiva ou ativo-passiva, em curto período de tempo após a exposição ao VHB, pode efetivamente prevenir as infecções. Quando a vacina anti-VHB é aplicada nas primeiras 12-24 horas após a exposição ao vírus, a eficácia é de 70%-90%^{3,4,14,26}. A associação de vacina e Gama globulina hiperimune (HBIG) apresenta níveis semelhantes de eficácia^{25,27}. Para os indivíduos que não respondem à vacina, é importante lembrar que uma dose de HBIG pode significar 70%-90% de proteção, quando administrada dentro de sete dias de exposição percutânea. A utilização de HBIG também é de valor após contato sexual com indivíduo com hepatite B aguda, se administrada até duas semanas após a relação^{27,28}. Para recém-nascidos de mães AgHBs + é obrigatória a vacinação associada à HBIG. Deve ser aplicada IM, na dose de 0,06 ml/kg peso corporal, e se a dose calculada ultrapassar 5 ml deve-se dividir a aplicação em duas áreas diferentes. Maior eficácia na profilaxia é obtida com o uso precoce (dentro de 24 horas após o nascimento ou após o eventual acidente). Não há benefício comprovado na utilização da HBIG uma semana após o contágio.

Nos EUA, segundo o CDC^{14,20}, a idade das pessoas infectadas aumentou, sendo que, no período compreendido entre 1982 e 1988, era de 27 anos em média, e passou para 32 anos entre 1994 e 1998. Esta variação foi atribuída aos resultados da vacinação de adolescentes e de adultos jovens, e das mudanças comportamentais.

Hepatite C

Embora o vírus C (VHC) seja transmitido por contato direto, percutâneo ou através de sangue contaminado, em percentual significativo de casos não se identifica a via de infecção. Pertence ao gênero *Hepacivirus* da família *Flaviridae*, e seu genoma é constituído por uma fita simples de RNA. Há uma grande variedade na seqüência genômica do VHC. Os diferentes genótipos foram reunidos em seis grupos principais e vários

subtipos, por Simmonds e colaboradores²⁹. Há uma distribuição geográfica diferenciada em relação aos genótipos do VHC. No Brasil, os mais freqüentes são: 1, 2 e 3^{30,31}.

Não se conhece, com precisão, a prevalência do VHC no nosso país; há relatos feitos em diversas áreas que sugerem que, em média, ela esteja entre 1% a 2% da população em geral^{30,31}. Os indivíduos considerados de risco são aqueles que receberam transfusões de sangue e/ou hemoderivados antes de 1992, usuários de drogas intravenosas, pessoas com tatuagens e *piercings*, alcoólatras, portadores de HIV, transplantados, hemodialisados, hemofílicos, presidiários e sexualmente promíscuos. Nos Estados Unidos, durante os últimos cinco anos, 60% das 25 a 40.000 pessoas que se infectaram com o VHC, o adquiriram pelo uso de drogas injetáveis^{20,32}.

Como as notificações não são completas é impossível detalhar quais são os principais fatores de risco para a nossa população. Em inquérito realizado pela Sociedade Brasileira de Hepatologia para analisar a "Epidemiologia do vírus C no Brasil"³⁰ foi observada prevalência de anti-VHC em pacientes com doenças hematológicas, pré-doadores de sangue e hemodialisados, entre outros. Os resultados podem ser observados nas tabelas abaixo:

Deve ser salientado que, nesse inquérito, foi observada uma importante diferença na taxa de positividade em politransfundidos, antes e depois de 1991. As cifras foram 27/150 (18,00%) e 1/72 (1,38%), respectivamente. Com exceção dos hemofílicos, as taxas mais altas verificadas foram entre os presidiários: 222/480 (46,20%)³⁰.

Alvariz³¹, em estudo retrospectivo de 1594 pacientes com positividade do anti-HCV (Elisa 2 e/ou 3), avaliados entre 1975 e 2003, descreve uma prevalência de 44,8% infectados por transfusão de hemoderivados, 4,5% por drogas EV e 47% dos pacientes infectados por via ignorada. A maioria dos pacientes pesquisados nesse grupo (91%) era portador do genótipo 1 do vírus da hepatite C.

Figueiredo e colaboradores³³, revisando a literatura, encontraram que a freqüência

Tabela 1 – Prevalência do VHC positivo em pacientes brasileiros com doenças hematológicas³⁰.
Table 1 – Prevalence of positive VHC in Brazilian patients with hematological diseases³⁰.

Tipo de doença	N ° de amostras	Anti-VHC +	%
Hemofílicos	1.049	541	51,57
Tromboastenia de Glanzmann	31	7	22,60
Leucemias	65	12	18,46
Doença de von Willebrand	175	28	16,00
Drepanocitose	1.097	30	2,70

Tabela 2 – Prevalência da positividade de anti-VHC em pré-doadores de sangue segundo as regiões geográficas do Brasil³⁰.

Table 2 – Prevalence of anti-VHC positivity in pre blood donors by geographic region in Brazil³⁰.

Região	Nº de amostras	Anti-VHC +	%
Norte	183.195	3.891	2,12
Centro-oeste	41.371	432	1,04
Nordeste	191.720	2.290	1,19
Sudeste	380.054	5.452	1,43
Sul	377.066	2.462	0,65
Total	1.173.406	14.527	1,23

Tabela 3 – Prevalência da positividade de anti-VHC em pacientes hemodialisados segundo as regiões geográficas do Brasil³⁰.

Table 3 – Prevalence of anti-VHC positivity in patients submitted to hemodialysis, by geographic region in Brazil³⁰.

Região	Nº de amostras	Anti-VHC +	%
Norte	378	172	45,50
Centro-oeste	590	180	30,51
Nordeste	395	94	23,80
Sudeste	314	111	35,35
Sul	401	175	43,64
Total	2.078	797	38,35

do VHC é baixa em profissionais da área de saúde, porém esse grupo pode ser considerado como de risco para contrair a hepatite C. No Brasil, Ozakik e colegas³⁴ não encontraram VHC positivo em dentistas analisados.

O Projeto VigiVírus³⁵, que analisou retrospectivamente 4.996 prontuários de pacientes anti-VHC positivos, de serviços de saúde públicos e consultórios privados de profissionais brasileiros, revelou que 61% desses pacientes eram do sexo masculino, 81% eram atendidos em instituições públi-

cas e 7% eram também infectados pelo HIV. Em relação aos genótipos, apenas 27% dos pacientes (1.348) dispunham dessa informação: 64% eram genótipo 1, 33% eram genótipo 3 e 3% genótipos 2 e 4. Na Região Sul do Brasil, o genótipo 3 foi o mais prevalente (44%), quando comparado com as outras regiões (Sudeste=26% e Nordeste=27%).

Tanto a hepatite aguda, quanto a crônica, pelo VHC, são geralmente assintomáticas^{14,20,31}. A manutenção do RNA-VHCA

por mais de seis meses após a infecção caracteriza a infecção crônica. Não há consenso no que se refere à proporção de indivíduos que desenvolvem a doença crônica. Estimava-se que, em média, deveria ficar entre 70% a 80% dos infectados, mas estudos realizados bem recentemente mostram que a proporção dos que se livram do vírus pode ser maior^{18,20}.

Como a hepatite aguda pelo vírus C é em geral assintomática, é pouco provável que a sua vigilância possa ser realizada em âmbito nacional. Entre outros fatores, porque: a) não há marcador sorológico confiável para a infecção aguda; b) é difícil diferenciar, do ponto de vista clínico, infecção aguda de exacerbação de infecção crônica; e c) porque apesar de ter melhorado a notificação de casos anti-VHC positivos, não há recursos suficientes para o esclarecimento da situação que requer investigação complexa. Mesmo nos EUA, os casos reportados de hepatite aguda pelo VHC, ao *National Notifiable Disease Surveillance System*, são considerados pouco confiáveis^{18,20}.

A co-infecção pelos vírus VHC e HIV é relativamente freqüente entre os viciados em drogas ilícitas e entre os hemofílicos, ocorrendo entre 50% e 75% dos casos^{36,37}. A presença da infecção pelo HIV parece acelerar a evolução da infecção crônica pelo VHC para a cirrose e para a descompensação hepática, principalmente entre os mais imunodeprimidos. A resposta virológica sustentada ao tratamento com Interferon Alfa e ribavirina é inferior àquela encontrada em monoinfectados pelo VHC³⁶.

Considerações sobre a prevenção da Hepatite C

Apesar das múltiplas tentativas, ainda não há vacina contra a hepatite C, e tampouco uma profilaxia eficaz pós-exposição. A redução da infecção (e das doenças a ela relacionadas) requer a implementação de atividades de prevenção primárias e secundárias. As primeiras, para reduzir a incidência da infecção; as secundárias, para diminuir o risco de hepatopatia e de outras doenças entre os portadores do VHC²⁰.

A prevenção primária tem como alvo a diminuição da incidência da infecção pelo VHC. Para que se inicie atividades de prevenção secundária e terciária é necessária a identificação dos indivíduos anti-VHC infectados, pois essas se destinam a reduzir o risco de transmissão e a evolução para hepatopatia crônica. A prevenção deve focalizar o aconselhamento de pessoas que usam drogas ou que estão em risco de uso, e aquelas com práticas sexuais também consideradas de risco. Aconselhamento e testes laboratoriais devem ser conduzidos em locais ou situações onde indivíduos de risco são localizados, como, por exemplo, prisões, clínicas de DST, HIV e AIDS, instituições de drogados, de doentes neurológicos e mentais^{18,20}. Para serem eficazes, as atividades de prevenção nesses locais, freqüentemente exigem um atendimento multidisciplinar dirigido a aspectos do uso de drogas, médicos, psicológicos, sociais e legais.

Os programas de prevenção para o vírus C deveriam incluir:

- prevenção de transmissão por atividades de alto risco (uso de drogas e sexo não protegido com múltiplos parceiros);
- triagem de doadores e procedimentos de inativação de produtos potencialmente contaminados com o vírus C (transmissão através de sangue, produtos derivados de sangue, transplantes de órgãos e tecidos); e
- melhorar as práticas de controle de infecção (transmissão através de procedimentos médicos).

Os pacientes infectados pelo VHC necessitam de um acompanhamento mais aprofundado, no sentido de avaliar a existência de doença hepática crônica e a necessidade de tratamento antiviral ou de outras terapêuticas especializadas, como o transplante hepático. Pessoas cronicamente infectadas pelo VHC apresentam um risco aumentado de morbidade por insultos hepáticos adicionais. Hepatite fulminante, causada pelo vírus da hepatite A, pode ser evitada nesses pacientes, através da vacina contra VHA³⁸. Os portadores do VHC também apresentam riscos adicionais quando contraem o vírus

da hepatite B, tendo maior probabilidade de contrair a infecção pelo VHB, já que alguns meios de transmissão são comuns aos dois vírus. Assim a vacina da hepatite B é altamente recomendada nesses pacientes. Uma outra recomendação adequada é evitar o uso de álcool nesses pacientes, já que o seu uso (> 10 g/dia para mulheres e > 20 g/dia para homens) tem sido associado à progressão mais rápida de cirrose, que expõe o paciente ao aparecimento de carcinoma hepatocelular^{14,38-40}.

Os indivíduos que apresentam riscos para contrair infecção pelo vírus C, ou mesmo aqueles cronicamente infectados, se beneficiam de programas de educação de saúde e material educacional que incluam informações sobre como diminuir a progressão da doença hepática e as opções de tratamento. Os tópicos que devem ser incluídos nos programas educacionais são: tratamento de viciados, uso de agulhas e seringas, riscos de compartilhar drogas e uso de preservativos^{20,30,40}.

A vigilância sanitária para hepatite C é fundamental, já que não há disponibilidade de medidas de prevenção eficazes. Para que se consiga alcançar metas de vigilância em relação ao vírus da hepatite C é necessário identificar pessoas com hepatite C aguda e crônica.

A infecção aguda pelo vírus da hepatite C é usualmente (80%) assintomática. De qualquer maneira, a hepatite C faz parte do diagnóstico diferencial das hepatites agudas virais. A confirmação de hepatite C aguda inclui exames negativos para IgM anti-VHA, IgM anti-HBc e teste positivo para anti-VHC, com confirmação. Alguns pacientes podem apresentar anti-VHC negativo no início dos sintomas e somente exames seriados vão evidenciar o diagnóstico. A identificação de alguém com hepatite aguda C deveria desencadear um processo de busca epidemiológica para evidenciar a fonte de infecção. Dependendo dos resultados, pode ser indicado testar os contatos.

A vigilância desses casos pode esclarecer, além das fontes de infecção, as características da doença e os fatores de risco que fornecem informações sobre os padrões da

transmissão. Assim, caracterizam-se as populações-alvo, também para prevenção. Por outro lado, essas medidas podem avaliar os sistemas utilizados para prevenção.

Nos indivíduos com anti-VHC positivo, a infecção crônica pode ser diagnosticada pela persistência de RNA VHC positivo por mais de seis meses. A determinação e a notificação dessas pessoas com hepatite C crônica auxiliam no diagnóstico de quem são essas pessoas, qual a sua fonte de transmissão e onde elas estão. Essas informações podem melhorar a qualidade das ações para prevenção e facilitar o seguimento desses pacientes.

Profilaxia pós-exposição

Após um acidente com exposição percutânea ou de mucosa, o indivíduo-fonte deve ser testado para o anti-VHC. Se for positivo, a pessoa exposta deve ser testada para anti-VHC e ser submetida à determinação da ALT, no momento da exposição e quatro e seis meses depois. Para um diagnóstico mais precoce, a determinação do RNA do VHC pode ser realizada quatro a seis semanas após a exposição. Imunoglobulinas e agentes antivirais não são recomendados após exposição ao vírus da hepatite C^{28,39}.

Em resumo, para que se possa desenvolver normas adequadas de vigilância sanitária e viabilizar a diminuição da incidência, ou mesmo a erradicação das infecções, devem ser considerados os aspectos epidemiológicos e de prevenção, específicos para cada tipo de hepatite viral^{37,40}. No estudo Avaliação da Assistência as Hepatites Virais, publicado em 2002 pelo Ministério da Saúde, ficou evidente a pequena oferta, no Brasil, de exames de biologia molecular para identificar os agentes etiológicos das hepatites virais. Aproximadamente a metade dos ambulatórios públicos das diferentes regiões não tem acesso ao DNA-VHB, e cerca de 40% não possuem exames de biologia molecular para hepatite C². É indispensável que haja a colaboração dos gestores de saúde, estaduais e municipais, profissionais de saúde, representantes da sociedade civil e aqueles que detêm o poder de comunicação.

Finalmente, vemos com entusiasmo que está se tornando realidade a efetiva integração das pesquisas clínicas de cunho acadêmico (nacionais e internacionais) com os serviços de saúde. Estudos bem desenhados, com todo o rigor científico, sobre as doen-

ças transmissíveis existentes no nosso país estão sendo apresentados em Programas de Pós-graduação (Mestrados e Doutorados), permitindo aprofundar o conhecimento de um dos maiores problemas de saúde do Brasil: as hepatites virais.

Referências

1. Donalísio MR. Epidemias e endemias brasileiras – perspectivas da investigação científica. *Rev Bras Epidemiol* 2002; 5(3): 226-8.
2. Ministério da Saúde - *Programa Nacional de Hepatites Virais. Avaliação da Assistência às Hepatites Virais no Brasil*. Brasília; 2002, 1-61
3. Ministério da Saúde – *Programa Nacional Para a Prevenção e o Controle das Hepatites Virais*. Disponível no endereço: <http://www.saude.gov.br/sps/areastecnicas/hepatite.htm>
4. Bruguera M, Sanches Tapias JM. What are cryptogenic hepatic disease? *Med Clin* 2000; 114(1): 31-6.
5. Ferreira CT, Pereira-Lima F, Barros F. Soroepidemiologia da Hepatite em 2 grupos populacionais economicamente distintos, em Porto Alegre. *GED* 1996; 15(3): 85-90.
6. Clemens SAC, da Fonseca JC, Azevedo T, Cavalcanti AM, Silveira TR, Castillo MC et al. Hepatitis A and Hepatitis B seroprevalence in 4 centers in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2000; 33(1): 1-10.
7. Dagan R, Amir J, Mijalovsky A, Kalmanovitch I, Bar-Yochai A, Safary A et al. Immunization against hepatitis A in the first year of life. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 1045-52.
8. Ginsberg GM, Slater PE, Shouval D. Cost-benefit analysis of a nationwide infant immunization programme against hepatitis A in an area of intermediate endemicity. *J Hepatol* 2001; 34: 92-9.
9. Linder N, Karetnyi Y, Gidony Y, Dagan R, Ohel G, Levin E et al. Decline of hepatitis A antibodies during the first 7 months full-term and preterm infants. *Infection* 1999; 27: 128-31.
10. Ferreira CT, Silveira TR, Vieira SMG, Taniguchi A, Pereira Lima J. Immunogenicity and safety of Hepatitis A vaccine in children with chronic liver disease. *J Ped Gastroenterol Nutr* 2003; 37: 258-61.
11. Ferreira CT, Leite JC, Taniguchi A, Vieira SMG, Pereira-Lima J, Silveira TR. Seroprevalence of hepatitis A antibodies in a group of normal and Down Syndrome children in Southern Brazil. *Braz J Infect Dis* 2002; 6: 225-31.
12. Ferreira CT, Leite JC, Taniguchi A, Pereira-Lima J, Silveira TR. Immunogenicity and safety of Hepatitis A vaccine in Down Syndrome children. *J Ped Gastroenterol Nutr* 2004; 39(4): 337-40.
13. Ramonet, M, Silveira TR, Lisker-Melman M, Ruttimann R, Pernambuco E, Cervantes Y et al. A two-dose combined vaccine against hepatitis A and Hepatitis B in healthy children and adolescents compared to the corresponding monovalent vaccines. *Arch Med Res* 2002; 33: 67-73.
14. CDC. Hepatitis B virus: a comprehensive strategy for eliminating transmission in the United States through universal childhood vaccination (ACIP) Management. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 1991; 40: (nºRR-13) 1-25.
15. Focaccia R, Conceição OJG, Santos EB, Riscal JR, Sabino E. Prevalência das Hepatites Virais em São Paulo. In: Focaccia R. *Tratado das Hepatites Virais*. São Paulo: Atheneu; 2003. p. 3-10.
16. Bensabath F, Leão RNQ. Epidemiologia na Amazônia Brasileira. In Focaccia R. *Tratado das Hepatites Virais*. São Paulo: Atheneu; 2003. p. 11-26.
17. Silveira TR, Fonseca JC, Rivera L, Fay OH, Tapia R, Santos JI et al. Hepatitis B seroprevalence in Latin America. *Pan Am J Public Health* 1999; 6: 378-83.
18. CDC. Recommendations and Reports. Prevention and control of Infections with hepatitis virus in correctional settings. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2003; 52: 1.
19. Silveira TR, Cunha J, Krebs L, Ramalho L. Avaliação do grau de conhecimento e de proteção de ginecologistas e obstetras do Rio Grande do Sul em relação à hepatite B. *Revista AMRIGS* 2003; 47: 193-201.
20. CDC. *Guidelines for Viral Hepatitis Surveillance and Case Management. Morbidity and Mortality Weekly Report. Recommendations and Reports*. June 2002: 1-43.
21. Silveira TR, Cunha J, Krebs LS. Hepatites virais e aleitamento materno. In Focaccia R. *Tratado das Hepatites Virais*. São Paulo: Atheneu; 2003. p. 811-14.

22. Polish LB, Shapiro CN, Bauer F. Nosocomial transmission of hepatitis B virus associated with the use of a spring-loaded finger-stick device. *New Engl J Med* 1992; 326: 721-5.
23. Andre FE. Summary of safety and efficacy data on a yeast-derived hepatitis B vaccine. *Am J Med* 1989; 67 (S3^a): 14-20.
24. Zy, Liu CB, Francis DP. Prevention of perinatal acquisition of Hepatitis B virus carriage using vaccine: preliminary report of a randomized, double-blind placebo-controlled and comparative trial. *Pediatrics* 1985; 76: 713-8.
25. Lieming D, Mintai Z, Yinfu W, Shaochun Z, Weiqin K, Smego RA. A 9-year follow-up study of the immunogenicity and long-term efficacy of plasma-derived hepatitis B vaccine in high-risk Chinese neonates. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 475-9.
26. Beasley RP, Hwang LY, Stevens CE et al. Efficacy of hepatitis B immune globulin for prevention of perinatal transmission of the hepatitis B virus carrier state: final report of a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology* 1983; 3: 135-41.
27. Redeker AG, Mosley JW, Gocke DJ, McKee AP, Pollack W. Hepatitis B immune globulin as a prophylactic measure for spouses exposed to acute type B hepatitis. *New Engl J Med* 1975; 293: 1055-9.
28. Alter MJ. Prevention of spread of hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36 (S1): 93-8.
29. Simmonds P, Alberti A, Alter HJ et al. A proposed system for the nomenclature of hepatitis C virus genomes. *Hepatology* 1994; 19: 1321-4.
30. SBH – *Relatório do Grupo de Estudos da Sociedade Brasileira de Hepatologia. Epidemiologia da infecção pelo vírus da Hepatite C no Brasil*. Disponível em www.sbhepatologia.org.br
31. Alvariz FG. Hepatite C Crônica: aspectos clínicos e evolutivos. *Moderna Hepatologia* 2004; Ano 30. Edição Especial: 20-32.
32. CDC. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) Infection and HCV - related chronic disease. *Reports Morbidity and Mortality Weekly Report* 1998; 47: 19.
33. Figueiredo EQG, Cotrim HP, Tavares-Neto J. Freqüência do Vírus da Hepatite C em profissionais da saúde: revisão sistemática da literatura. *GED* 2003; 22(2): 53-60.
34. Ozakik S, Fontes CJF, Fortes HM, Souto FJDS. Infecção pelos vírus da hepatite B e C entre odontólogos de Cuiabá e Várzea Grande, Estado de Mato Grosso. *Ver Pat Trop* 1998; 27: 177-84.
35. Projeto VigíVírus. *Boletim Vigi-Hepatite* 2003; 1.
36. Mello CEB, Pires MMA. A co-infecção pelos vírus da Hepatite C (HCV) e da Imunodeficiência Humana (HIV) – Aspectos clínicos e terapêuticos. *Moderna Hepatologia* 2004; Ano 30: Edição Especial.
37. Simmonds P, Zhang LQ, Watson HG, Rebus S, Ferguson ED, Balfe P et al. Hepatitis C quantification na sequencing in blood products, haemophiliacs and drug users. *Lancet* 1990; 336: 1469-72.
38. Vento S, Garofano T, Renzini C et al. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 338: 286-90.
39. Gutierrez E., Lopes MH. Profilaxia vacinal. In Focaccia R. *Tratado das Hepatites Virais*. São Paulo: Atheneu; 2003. p. 189-92.
40. Cardo D. Transmissão ocupacional de Hepatite pelo vírus C. In Focaccia R. *Tratado das Hepatites Virais*. São Paulo; Atheneu; 2003. p. 75-9.

recebido em: 30/09/2004
 versão final apresentada em: 06/12/2004
 aprovado em: 09/12/2004