

Artigo / Article

Infecção pelo vírus da hepatite B em hemofílicos em Goiás: soroprevalência, fatores de risco associados e resposta vacinal

Seroprevalence, vaccination response and risk factors for hepatitis B virus infection in hemophiliacs in Goiás

Renato S. Tavares^{1,2}Adriana P. Barbosa²Sheila A. Teles³Megmar A. S. Carneiro¹Carmen L. R. Lopes³Simonne A. Silva¹Clara F. T. Yoshida⁴Regina M. B. Martins¹

Objetivando determinar a prevalência da infecção pelo vírus da hepatite B (HBV) em hemofílicos em Goiás, analisar os fatores de risco associados e avaliar a resposta vacinal contra hepatite B, 102 pacientes foram entrevistados e amostras sanguíneas coletadas para detecção dos seguintes marcadores sorológicos: HBsAg, anti-HBs e anti-HBc. Uma prevalência global de 43,7% (IC 95%: 33,5-54,2) para infecção pelo HBV foi encontrada. A análise multivariada dos fatores de risco mostrou que o número de episódios transfusionais e sorologia positiva para o vírus da hepatite C estiveram significativamente associados à positividade ao HBV. Foram identificados 49 (48,1%) hemofílicos susceptíveis a esta infecção, sendo imunizados 30 pacientes com a vacina recombinante Euvax-B. Destes, 28 (93,3%) indivíduos apresentaram títulos de anti-HBs maiores que 10 UI/L, o que mostra uma boa resposta à vacina. Os achados deste estudo ressaltam a importância das medidas de controle e prevenção da hepatite B nesta população. Rev. bras. hematol. hemoter. 2004;26(3):183-188.

Palavras-chave: Hemofílicos; transfusão; hepatite B; soroprevalência; vacina.

Introdução

Cerca de um terço da população mundial, aproximadamente 2 bilhões de pessoas, apresenta evidências sorológicas de infecção pelo vírus da hepatite B (HBV). O número de portadores crônicos do HBV é de 400 milhões de pessoas. Estima-se que um quarto a um terço desses indivíduos desenvolva doença hepática progressiva, incluindo cirrose hepática e carcinoma hepatocelular.^{1,2}

A terapia de reposição de fatores de coagulação tem aumentado a sobrevivência dos hemofílicos nas últimas décadas. Contudo, vem ocorrendo a transmissão de agentes infecciosos, como os causadores de hepatites virais, que

constituem uma das causas mais importantes de morbimortalidade.³⁻⁶

Os pacientes com hemofilia apresentam risco relativo de mortalidade por cirrose hepática 16,7 vezes e, por carcinoma hepático, 5,6 vezes maior que a população em geral.⁷ De 10% a 20% dos hemofílicos infectados cronicamente pelo HBV desenvolvem cirrose hepática, estando também mais sujeitos a apresentar carcinoma hepatocelular.^{8,9}

Embora a soroprevalência da hepatite B em hemofílicos já tenha sido extensivamente estudada nas últimas três décadas em várias partes do mundo, poucos estudos foram realizados no Brasil.¹⁰⁻¹² Recentemente, observou-

¹Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás, Goiânia, GO.

²Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás, Goiânia, GO.

³Faculdade de Enfermagem da Universidade Federal de Goiás, Goiânia, GO.

⁴Instituto Oswaldo Cruz da Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ.

Correspondência para: Regina Maria Bringel Martins

IPATSP/Universidade Federal de Goiás.

Caixa Postal 131 – 74605-050 – Goiânia-GO – Brasil.

Tel.: 55 62 209-6129 – Fax: 55 62 521 1839 – e-mail: rbringel@terra.com.br

se uma prevalência elevada (63,3%) para infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) em pacientes com hemofilia em Goiânia, Goiás.¹³ No entanto, nenhum estudo sobre hepatite B foi conduzido nesta população na Região Centro-Oeste.

A presente investigação teve como objetivos determinar a prevalência da infecção pelo vírus da hepatite B em hemofílicos em Goiás, analisar os fatores de risco associados à hepatite B nestes pacientes e verificar o índice de resposta à vacina recombinante Euvax-B.

Casuística e Métodos

População estudada

Todos os pacientes cadastrados na Associação dos Hemofílicos do Estado de Goiás, no período de janeiro de 1997 a julho de 1998, foram convidados a participar da presente investigação, não existindo qualquer critério de seleção preestabelecido. Após consentimento informado, 102 indivíduos consentiram em participar deste estudo, representando 68% da população de hemofílicos de Goiás. Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Goiás. Para obter informações sobre os dados sociodemográficos e possíveis fatores de risco associados à infecção pelo HBV foram realizadas entrevistas empregando-se um questionário padronizado.

Os fatores avaliados foram: número de episódios transfusionais (refere-se ao número de vezes que o paciente necessitou de terapia substitutiva e não especificamente ao número de unidades transfundidas), tipo de hemoderivado(s) recebido(s), data de início e tempo de tratamento transfusional, presença de tatuagem, uso de droga injetável, compartilhamento de objetos cortantes de higiene pessoal, acupuntura, antecedentes familiares de hepatite/icterícia, número de parceiros sexuais, história de doença sexualmente transmissível e antecedente de tratamento dentário, bem como história de hepatite/icterícia e vacinação contra hepatite B. Após as entrevistas, foram coletados 10 mL de sangue de cada paciente, sendo os soros separados e armazenados a -20°C até a realização dos ensaios sorológicos.

Testes sorológicos

Todas as amostras foram testadas para a detecção dos seguintes marcadores: antígeno de superfície do HBV (HBsAg) e seu respectivo anticorpo (anti-HBs), além de anticorpos totais para o antígeno do nucleocapsídeo (anti-HBc), através do ensaio imunoenzimático (ELISA), empregando-se reagentes comerciais (Hepanostika Uni-form Organon Teknika B.V., Boxtel, Holanda). Na detecção quantitativa do marcador anti-HBs, as amostras reagentes foram diluídas em série e as concentrações determinadas através de curva-padrão, obtida conforme as instruções

do fabricante (Hepanostika anti-HBs New, Organon Teknika).

Imunização contra a hepatite B

Após a triagem sorológica, os pacientes suscetíveis à infecção pelo HBV (N=49) foram convidados à imunização contra hepatite B. Dos 35 pacientes que iniciaram a vacinação, trinta (85,7%) completaram o esquema vacinal recomendado, recebendo três doses (meses 0, 1 e 6) da vacina recombinante Euvax-B (LG Chemical, Korea). A administração da mesma foi realizada no músculo deltóide, após reposição do fator VIII ou IX liofilizado, em quantidade suficiente para uma concentração sérica final de aproximadamente 30%, ou seja, em doses de 15 U/kg e 30 U/kg de peso, respectivamente.¹⁴ Amostras sanguíneas foram coletadas um mês após a administração da última dose para a detecção quantitativa do marcador anti-HBs. Foram considerados como respondedores os indivíduos que apresentaram anti-HBs em títulos superiores ou igual a 10 UI/L.

Análise dos dados

Os dados das entrevistas e os resultados dos testes sorológicos foram analisados utilizando-se o programa Epiinfo versão 6.04 (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA). Os testes do Qui-quadrado, Qui-quadrado para tendência e exato de Fisher foram empregados quando apropriados. Prevalência e estimativas de risco foram calculadas com intervalo de confiança de 95%, sendo excluídos do cálculo os pacientes previamente imunizados. Fatores de risco associados à exposição ao HBV pela análise univariada foram analisados por regressão logística múltipla utilizando-se o programa estatístico Epidemiological, Graphics, Estimation and Testing Package (EGRET), 1991.

Resultados

Em relação às características dos 102 hemofílicos estudados, observou-se que as idades dos pacientes variaram de 2 a 53 anos ($15,4 \pm 11,0$), sendo todos do sexo masculino. A maioria (97,1%) dos casos era de hemofilia A, sendo o restante de hemofilia B. Quanto ao grau, 36,3% apresentavam hemofilia grave, 31,3% moderada e 14,7% leve. Em 18 (17,7%) casos, o resultado da determinação do grau de hemofilia não foi considerado, por terem os pacientes recebido transfusões nas 48 horas que antecederam esta avaliação.

As taxas de prevalência dos marcadores sorológicos para a infecção pelo HBV estão mostradas na tabela 1. Dos 102 indivíduos estudados, 15 (14,7%) apresentaram positividade isolada para o marcador anti-HBs, devido à vacinação prévia contra hepatite B. Trinta e oito hemofílicos foram positivos para o anti-HBc, considerado marcador de exposição prévia ao HBV, resultando em uma

Tabela 1
Prevalência dos marcadores sorológicos para hepatite B em 102 hemofílicos em Goiás

Categoria	Marcadores	Positivo		
		N	%	IC 95% *
Vacinados	Anti-HBs	15	14,7	8,8-22,6
Infectados**	Anti-HBc	7	8,0	3,6-15,3
	Anti-HBc/HBsAg	1	1,1	0,1-5,5
	Anti-HBc/Anti-HBs	30	34,5	25,1-44,9
	Total	38	43,7	33,5-54,2

* IC=Intervalo de confiança;

** Excluídos do cálculo os pacientes vacinados

prevalência global de 43,7% (IC 95%: 33,5-54,2). Desse, trinta pacientes apresentaram positividade para anticorpos anti-HBs, apenas um indivíduo para o HBsAg e, em sete hemofílicos, o anti-HBc foi detectado isoladamente. Por outro lado, 49 (48,1%) pacientes mostraram-se susceptíveis à infecção pelo HBV.

A média de idade (dp) foi de 11,5 (9,4) anos para os pacientes soronegativos à infecção e de 20,5 (11,5) anos para os infectados pelo HBV, sendo esta diferença estatisticamente significativa ($t = 4,0$; $p < 0,05$). Em relação aos fatores de risco analisados, o número de episódios transfusionais, relato de múltiplos parceiros sexuais e sorologia positiva para hepatite C mostraram-se associados à infecção pelo HBV pela análise univariada. Após análise multivariada, o número de episódios transfusionais e infecção pelo HCV permaneceu associado à infecção pelo HBV na população estudada (Tabela 2). Verificou-se que pacientes transfundidos mais de 150 vezes apresentaram risco 12,9 (IC 95%: 2,7-61,0) vezes maior de exposição ao HBV do que aqueles com menos de 50 episódios transfusionais. Observou-se também que pacientes infectados pelo HCV apresentaram risco 4,8 (IC 95%: 1,5-15,4) vezes maior para hepatite B que os com sorologia negativa para hepatite C.

Dos trinta hemofílicos que receberam as três doses da vacina recombinante Euvax-B, 28 (93,3%) mostraram-se como respondedores. Destes, 24 (85,7%) foram considerados como bons respondedores, apresentando títulos de anti-HBs superiores a 100 UI/L.

Discussão

O presente estudo foi a primeira investigação soropidemiológica da infecção pelo vírus da hepatite B em hemofílicos realizada na Região Centro-Oeste. A prevalência global de 43,7% para infecção pelo HBV, encontrada neste estudo, mostrou-se superior à observada em primodoadores de sangue em Goiás (12,8%), população esta predominantemente do sexo masculino.¹⁵

Tabela 2
Estimativa de risco bruto e ajustado associados à infecção pelo HBV em hemofílicos, Goiás

Fatores de Risco	Estimativa de risco (IC 95%) ^a	
	não ajustada	ajustada
Número de transfusões		
< 50 episódios	1,0	1,0
50 a 150 episódios	5,6 (1,4-22,6)	5,3 (1,2-22,5) ^b
> 150 episódios	24,0 (5,2-124,3)	12,9 (2,7-61,0)
Múltiplos parceiros		
Não	1,0	1,0
Sim	5,1 (1,5-19,0)	1,8 (0,5-7,2) ^c
Infecção pelo HCV		
Não	1,0	1,0
Sim	8,4 (2,7-27,9)	4,8 (1,5-15,4) ^d

^a IC: Intervalo de confiança; ^b Ajustado por idade e infecção pelo HCV; ^c Ajustado por idade e número de transfusões; ^d Ajustado por idade e número de transfusões

Em relação a outros estudos que determinaram a prevalência desta infecção em hemofílicos no Brasil, Sturm et al¹² reportaram uma prevalência de 2,9% para o marcador HBsAg e 94,3% para anti-HBc, em um grupo de 35 hemofílicos graves no Rio de Janeiro. Posteriormente, Mello¹¹ estudou 89 portadores de hemofilia A grave, observando uma positividade de 16,6% para HBsAg e 82% para anti-HBc. As taxas de prevalência para os marcadores HBsAg e anti-HBc nos dois estudos foram mais elevadas que às detectadas na presente investigação (1,1% e 43,7%, respectivamente). Contudo, ambos foram realizados há mais de 15 anos, antes da implantação da vacinação contra hepatite B e dos processos de inativação viral em concentrados de fatores. Ainda, em ambos, foram estudados apenas hemofílicos graves, sendo a população deste estudo também constituída por pacientes com hemofilia moderada e leve, que apresentam uma necessidade transfusional menor, estando menos expostos à infecção pelo HBV.

Por outro lado, a prevalência verificada para o marcador anti-HBc em hemofílicos em Goiás foi maior que a descrita em São Paulo (37,9%).¹⁰ Contudo, neste estudo, verificou-se uma positividade menor para o HBsAg (1,1% x 6,8%), evidenciando-se, assim, um índice baixo de portadores do HBV na população estudada.

Observou-se que o anti-HBc foi o único marcador detectado em sete (8%) pacientes. Este perfil sorológico pode ser encontrado no período conhecido como “janela imunológica”, no qual há o desaparecimento do HBsAg e a não detecção do marcador anti-HBs, provavelmente pela formação de imunocomplexos. Ainda, mutações na região S do genoma viral, particularmente na que codifica o determinante “a”, podem diminuir ou até impedir a expressão do HBsAg.^{16,17} A presença do marcador anti-HBc

isoladamente pode também refletir uma infecção passada, com níveis de anti-HBs indetectáveis, na qual a recuperação foi completa.

Outra possibilidade seria a ocorrência de resultados falso-positivos para o anti-HBc. Por outro lado, em grupos populacionais com prevalência elevada, como o do presente estudo, a proporção de resultados falso-positivos é baixa.¹⁸ Além disso, as amostras anti-HBc isoladas eram fortemente reagentes (relação entre a densidade óptica da amostra e o valor do *cut-off* < 0,1). Vários estudos têm mostrado que a positividade isolada ao anti-HBc é freqüentemente observada em indivíduos infectados pelo HCV e HIV.^{16,17,19-21} Na presente investigação, dos sete hemofílicos que mostraram este perfil sorológico, dois eram anti-HCV positivos, três HIV soropositivos e os outros dois pacientes apresentaram sorologia positiva para ambos os vírus.

O número de episódios transfusionais foi identificado como fator de risco para infecção pelo HBV na população estudada. Assim, pacientes que relataram mais de 150 episódios transfusionais apresentaram risco relativo de 12,9 (IC 95%: 2,7-61,0) vezes maior que aqueles que receberam menos de 50 episódios. Esta análise foi prejudicada pela ausência de registros médicos dos hemoderivados transfundidos e suas quantidades; é provável que este risco seja ainda maior. Contudo, a terapia de reposição de fatores da coagulação em hemofílicos em Goiás era feita basicamente pela administração de crioprecipitados e plasmas obtidos localmente. Somente após 1997, os concentrados dos fatores VIII e IX submetidos a tratamento viricida vêm sendo amplamente utilizados, mais de uma década depois da introdução das técnicas de inativação viral. Vários estudos confirmam a associação entre o risco de infecção pelo HBV e maiores volumes de hemoderivados transfundidos,^{10,22-27} enquanto outros não.²⁸⁻³¹

Sorologia positiva para o vírus da hepatite C mostrou-se também como fator de risco associado à infecção pelo HBV. Verificou-se, após análise multivariada, que pacientes infectados com o vírus C apresentaram risco de 4,8 (IC 95%: 1,5-15,4) vezes para hepatite B em relação aos não infectados. O HCV também é transmitido por via parenteral.^{32,33} Além de múltiplos episódios transfusionais que estes pacientes foram submetidos, observou-se que a maioria apresentava um padrão socioeconômico baixo. O tratamento dentário era realizado em uma única unidade de atendimento. A centralização de pacientes de risco associada a possível falha nos procedimentos de esterilização e desinfecção pode ter constituído um outro fator de exposição para ambos os vírus. Ainda, vários estudos têm mostrado índices elevados de co-infecção por estes vírus em hemofílicos.^{10,22,26,27,30,34-39}

Os hemofílicos infectados apresentaram uma média de idade de 20,5 anos (dp: 11,5), sendo superior à encontrada nos pacientes não infectados (11,5 ± 9,4 anos;

$p < 0,05$), o que é concordante com outros estudos que mostraram uma maior positividade para hepatite B em indivíduos mais velhos.^{10,12,22,23} Com o passar dos anos, os pacientes com hemofilia leve a moderada podem ter recebido um maior volume transfusional, aumentando, assim, o risco de exposição ao HBV. Por outro lado, os pacientes mais novos vêm se beneficiando das melhores condições de triagem clínica e sorológica (HBsAg e anti-HBc a partir de 1989 e 1993, respectivamente, Portarias nºs 721 e 1.376 do Ministério da Saúde do Brasil) nos bancos de sangue, da vacinação contra hepatite B e da oportunidade de receberem apenas concentrados de fatores de coagulação submetidos às técnicas viricidas.

Dos 49 (48,1%) hemofílicos susceptíveis, 35 iniciaram o esquema vacinal contra hepatite B e 30 o completaram. Destes, 28 (93,3%) apresentaram, um mês após a administração da terceira dose, títulos de anti-HBs maiores de 10 UI/mL, sendo estes considerados respondedores. Este índice de soroconversão foi similar aos encontrados em hemofílicos por outros autores, variando de 93% a 98%.⁴⁰⁻⁴⁶ Isto reafirma a importância da vacinação contra hepatite B como uma estratégia fundamental no controle e prevenção desta infecção.

Embora a prevalência global encontrada no presente estudo ainda seja elevada, esta se mostrou menor que as observadas em outras investigações realizadas em nosso país antes da implantação das medidas de prevenção e controle da infecção pelo HBV, como a triagem sorológica (HBsAg e anti-HBc) nos bancos de sangue, vacinação contra hepatite B e, mais recentemente, o uso exclusivo de fatores de coagulação submetidos à inativação viral ou recombinantes. Contudo, outros estudos são necessários para melhor avaliação do impacto destas medidas em portadores de hemofilia no Brasil.

Abstract

In order to study the prevalence and risk factors for hepatitis B in hemophiliacs in Goiás, 102 patients were interviewed and blood samples collected and screened for the following serological markers: HBsAg, anti-HBs and anti-HBc. An overall prevalence of 43.7% (95% IC: 33.5-54.2) was found to hepatitis B virus (HBV) infection. Multivariate analysis of risk factors showed that the number of transfusions and positive serology for hepatitis C virus were significantly associated with HBV positivity. There were 48 (48.1%) susceptible patients for this infection, of whom 30 were immunized with the Euvax-B vaccine. Among them, 28 (93.3%) individuals developed anti-HBs titers higher than 10 IU/L. Thus, a good response was observed in the studied population. The findings of this study emphasize the importance of strategies of control and prevention of hepatitis B in this population. Rev. bras. hematol. hemoter. 2004;26(3):183-188.

Key words: Hemophiliacs; transfusion; hepatitis B; seroprevalence; vaccine.

Referências Bibliográficas

1. Kao JH, Chen DS. Global control of hepatitis B virus infection. *Lancet Infect Dis* 2002;2:395-402.
2. Lai CL, Ratziu V, Yuen M et al. Viral hepatitis B. *Lancet* 2003; 362:2.089-2.094.
3. Arun B, Kessler C. Clinical manifestations and therapy of the hemophilias. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ. *Hemostasis and Thrombosis*, 4th ed., Lippincott Williams & Wilkins. 2001. 815-824.
4. Giangrande PLF. Hepatitis in haemophilia. *Br J Haematol* 1998; 103:1-9.
5. Mansour-Ghanaei F, Fallah MS, Shafaghi A et al. Prevalence of hepatitis B and C seromarkers and abnormal liver function tests among hemophiliacs in Guilan (northern province of Iran). *Med Sci Monit* 2002;8:CR797-800.
6. Soucie JM, Nuss R, Evatt B et al. Mortality among males with hemophilia: relations with source of medical care. The hemophilia surveillance system project investigators. *Blood* 2000;96:437-442.
7. Darby SC, Ewart DW, Giangrande PL et al. Mortality from liver cancer and liver disease in haemophilic men and boys: UK given blood products contaminated with hepatitis C. UK haemophilia centre directors' organization. *Lancet* 1997;350: 1.425-1.431.
8. Colombo M, Mannucci PM, Brettler DB et al. Hepatocellular carcinoma in hemophilia. *Am J Hematol* 1991; 37: 243-246.
9. Hay CR, Preston FE, Triger DR et al. Progressive liver disease in haemophilia: An understated problem? *Lancet* 1985;1:1.495-1.498.
10. Antunes SV. Infecção pelos vírus das hepatites B e C em hemofílicos e portadores da doença de von Willebrand: prevalência e fatores de risco associados. Trabalho apresentado para obtenção de título de doutorado. Unifesp 1995.
11. Mello CEB. Hemofilia, hepatite B e síndrome de imunodeficiência adquirida. *Folia Med* 1986;92:211-221.
12. Sturm JA, Baré LFP, Azevedo CB et al. Função hepática em hemofílicos. *Med Hosp Clin* 1983;2:197-205.
13. Barbosa AP, Martins RMB, Teles SA et al. Prevalence of hepatitis C virus infection among hemophiliacs in Central Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2002;97:643-644.
14. Rodgers GM, Greenberg CS. Inherited coagulation disorders. In: Lee GR, Foerster J, Lukens J. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 10th ed., Williams & Wilkins. 1999;1.682-1.780.
15. Martelli CMT, Andrade ALSS, Cardoso DDP et al. Considerações metodológicas na interpretação do rastreamento sorológico da hepatite B em doadores de sangue. *Rev Saúde Públ* 1991;25: 11-16.
16. Alhababi F, Sallam TA, Willian Tong CY. The significance of 'anti-HBc only' in the clinical virology laboratory. *J Clin Virol* 2003;27:162-169.
17. Weber B, Melchior W, Gehrke R et al. Hepatitis B virus markers in anti-HBc only positive individuals. *J Med Virol* 2001;64:312-319.
18. Grob P, Jilg W, Bornhak H, Gerken G et al. Serological pattern "anti HBc alone": Report on a workshop. *J Med Virol* 2000;64: 450-455.
19. Gandhi RT, Wurcel A, Lee H et al. Isolated antibody to hepatitis B core antigen in human immunodeficiency virus type-1-infected individuals. *Clin Infect Dis* 2003;12:1.602-1.605.
20. Hofer M, Joller-Jemelka HI, Grob PJ et al. Frequent chronic hepatitis B virus infection in HIV-infected patients positive for antibody to hepatitis B core antigen only. Swiss HIV cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998;1:06-13.
21. Torbenson M, Kannangai R, Astemborski J et al. High prevalence of occult hepatitis B in Baltimore injection drug users. *Hepatology* 2004;39:51-57.
22. Alegria SQ, Morales MG, Vidólosa JSM et al. Infección con los virus de la hepatitis B y C en niños con trastornos congénitos de la coagulación. *Rev Med Chil* 1994;122:638-642.
23. Card RT, Dusevic M, Lukie BE. Coagulation factor therapy for hemophilia: relation to hepatitis B and to liver function. *Can Med Assoc J* 1982;126:34-36.
24. Islam MN, Banatvala JE. The prevalence of hepatitis-B antigen (HBsAg) and its antibody (anti-HBs) among London hemophiliacs and blood donors from London and two tropical areas. *Transfusion* 1976;16:237-241.
25. Rickard KA, Batey RG, Dority P et al. Hepatitis and haemophilia therapy in Australia. *Lancet* 1982;17:146-148.
26. Schramm W, Roggendorf M, Rommel F et al. Prevalence of antibodies to hepatitis C (HCV) in haemophiliacs. *Blut* 1989; 59:390-392.
27. Soucie JM, Richardson LC, Evatt BL et al. Risk factors for infection with HBV and HCV in a large cohort of hemophiliac males. *Transfusion* 2001;41:338-343.
28. Gomperts ED, Lazerson J, Berg D et al. Hepatocellular enzyme patterns and hepatitis B virus exposure in multitransfused young and very young hemophilia patients. *Am J Hematol* 1981;11: 55-59.
29. Hilgartner MW, Giardina P. Liver dysfunction in patients with hemophilia. *Scand J Hematol* 1977;30:6-10.
30. Kocabas E, Aksaray N, Alhan E et al. Hepatitis B and C virus infections in Turkish children with haemophilia. *Acta Pediatr* 1997;86:1.135-1.137.
31. Schulman S, Wiechel B. Hepatitis, epidemiology and liver function in hemophiliacs in Sweden. *Acta Med Scand* 1984; 215:249-256.
32. Alter MJ. The detection, transmission, and outcome of hepatitis C virus infection. *Infect Agent Dis* 1993;2:155-166.
33. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C. *Hepatology* 1997;26 (suppl 3):62S-65S.
34. Allain JP, Dailey SH, Laurian Y et al. Evidence for persistent hepatitis C virus (HCV) infection in hemophiliacs. *J Clin Invest* 1991;88:1.672-1.679.
35. Brettler DB, Alter HJ, Dienstag JL et al. Prevalence of hepatitis C virus antibody in a cohort of hemophilia patients. *Blood* 1990;76:254-256.
36. Kumar A, Kulkarni R, Murray DL et al. Serologic markers of viral hepatitis A, B, C and D in patients with hemophilia. *J Med Virol* 1993; 41:205-209.
37. Rumi MG, Colombo M, Gringeri A et al. High prevalence of antibody to hepatitis C virus in multitransfused hemophiliacs with normal transaminase levels. *Ann Intern Med* 1990;112: 379-380.
38. Soylu AR, Ozcebe O, Haznedaroglu I et al. Seroprevalence of hepatitis B virus, hepatitis C virus, and human immunodeficiency virus antibodies in Turkish patients with hereditary coagulation factor deficiencies. *Vox Sang* 1997;73:54.
39. Widell A, Hansson BG, Berntorp E et al. Antibody to a hepatitis C virus related protein among patients at high risk for hepatitis B. *Scand J Infect Dis* 1991;23:19-24.

40. Buchanan GR, Richards N, Sexauer CL, Stevens B. Serologic response to hepatitis B vaccine in children receiving multiple blood transfusions. *Pediatr Infect Dis J* 1986;5:68-70.
41. Chan W, Petric M, Wang E, et al. Response to hepatitis B immunization in children with hemophilia: relationship to infection with human immunodeficiency virus type 1. *J Pediatr* 1990;117:427-430.
42. Desmyter J, Colaert J, Verstraete M, et al. Hepatitis B vaccination of hemophiliacs. *Scand J Infect Dis* 1983;38:42-45.
43. Drake JH, Parmley RT, Britton HA. Loss of hepatitis B antibody in human immunodeficiency virus-positive hemophilia patients. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6:1.051-1.054.
44. Janco RL. Immunogenicity of subcutaneous hepatitis B vaccine in hemophiliacs. *J Pediatr* 1985;107:316.
45. Mannucci PM, Gringeri A, Morfini M, et al. Immunogenicity of a recombinant hepatitis B vaccine in hemophiliacs. *Am J Haematol* 1988;29:211-214.
46. Zanetti AR, Mannucci PM, Tanzi E, et al. Hepatitis B vaccination of 113 hemophiliacs: lower antibody response in anti-LAV/HTLV-III-positive patients. *Am J Hematol* 1986;23:339-345.

Atuaram, na avaliação, Fernando Cóngora-Rubio, como editor associado, e mais dois revisores externos.

Publicado após a concordância do editor.

Conflito de interesse: não declarado

Recebido: 03/01/2004

Aceito após modificações: 01/09/2004

Fonte financiadora:

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
– CNPq