

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO**

Rosane Luiza Coutinho

Frequência sorológica de hepatite B e C em amostra da
população de um hospital público de referência para tratamento
de doenças infecciosas

Belo Horizonte
2010

Rosane Luiza Coutinho

Frequência sorológica de hepatite B e C em amostra da população de um hospital público de referência para tratamento de doenças infecciosas

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Infectologia e Medicina Tropical, nível Mestrado, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientador: Enio Roberto Pietra Pedroso

Belo Horizonte
2010

C871f Coutinho, Rosane Luiza.
Frequência sorológica de hepatite B e C em amostra da população de um hospital público de referência para tratamento de doenças infecciosas [manuscrito]. / Rosane Luiza Coutinho. -- Belo Horizonte: 2010.
102f.: il.
Orientador: Enio Roberto Pietra Pedroso.
Área de concentração: Infectologia e Medicina Tropical.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Hepatite B/epidemiologia. 2. Hepatite C/epidemiologia. 3. Estudos Seroepidemiológicos. 4. Estudos Transversais. 5. Hospitais Públicos. 6. Dissertações Acadêmicas. I. Pedroso, Enio Roberto Pietra. II. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. III. Título.

NLM: WC 536

Universidade Federal de Minas Gerais

Reitor: Ronaldo Tadeu Penna

Vice-Reitora: Heloisa Maria Murgel Starling

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Jaime Arturo Ramirez

Faculdade de Medicina

Diretor: Francisco José Penna

Vice-Diretor: Tarcizo Afonso Nunes

Centro de Pós-Graduação

Coordenador: Manoel Otávio da Costa Rocha

Subcoordenador: Tereza Cristina de Abreu Ferrari

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical

Coordenador: Vandack Alencar Nobre Jr.

Subcoordenador: Manoel Otávio da Costa Rocha

Universidade Federal de Minas Gerais

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação: Mestrado em Infectologia e Medicina Tropical

Dissertação intitulada: **FREQUENCIA SOROLOGICA DE HEPATITE B E C EM AMOSTRA DA POPULAÇÃO DE UM HOSPITAL PÚBLICO DE REFERÊNCIA PARA TRATAMENTO DE DOENÇAS INFECCIOSAS**, de autoria da mestrande Rosane Luiza Coutinho, a ser aprovada pela Banca examinadora, constituída pelos seguintes professores:

Dr. Enio Roberto Pietra Pedroso (Orientador)

Dra. Tereza Cristina de Abreu Ferrari

Dra. Wanessa Trindade Clemente

Belo Horizonte, 9 de dezembro de 2010

Dedico este trabalho a meu querido marido, Alioscka, pelo amor
e pela paciência nesses meses de espera.

E a meus pais e meus irmãos, pelo apoio incondicional.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a meu prezado orientador, **Prof. Dr. Enio Roberto Pietra Pedroso**, que me incentivou a realizar este trabalho. Muito obrigada!

A toda a equipe do **SAME** do Hospital Eduardo de Menezes, sempre disposta a ajudar, localizando os prontuários e tornando os momentos de pesquisa mais alegres.

À **Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais**, que me acolheu como aluna.

Aos **professores e colegas do Curso de Mestrado** das Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, que compartilharam comigo momentos de muito aprendizado.

A **Lenize**, colega de trabalho e mestra, apoio indispensável para a elaboração desta Dissertação.

A meu querido **Alioscka**, eterno namorado, amigo e companheiro, que soube pacientemente aguardar o final deste trabalho, apoiando-me sempre que necessário.

A meus pais **Dr. Fabio Antonio Coutinho** e **Sr.^a Rosa Neusa da Silva Coutinho**, pelo amor e pela paciência infinitos. Não existem palavras para descrever a importância de vocês em minha vida. Essa vitória é de vocês!

A minha irmã **Raquel**, sempre presente, apoio nas horas tristes, companheira nas horas alegres.

A meu irmão **Fabício** e minha cunhada **Patrícia**, exemplos de perseverança e cumplicidade.

Especialmente a Deus Nosso Senhor Jesus Cristo, a Nossa Senhora Aparecida e a todos os Anjos, pela força e segurança.

“Há três métodos para ganhar sabedoria: primeiro, por reflexão, que é o mais nobre; segundo, por imitação, que é o mais fácil; e terceiro, por experiência, que é o mais amargo.”

Confúcio

RESUMO

Trata-se de estudo observacional e transversal, com o intuito de identificar a sorofrequência de hepatites B e C em hospital de pequeno porte, referência para doenças infecciosas no estado de Minas Gerais. Foram avaliados 136 prontuários, dos quais 9 foram excluídos, por não preencherem os critérios de inclusão. A ferramenta de avaliação utilizada foi um questionário especialmente desenhado para este trabalho. Os dados encontrados foram compatíveis com os observados no *Boletim Epidemiológico das Hepatites Virais*, publicado pelo Ministério da Saúde, em 2010.

Palavras-chave: Hepatite B. Hepatite C. Prevalência.

ABSTRACT

This is an observational and cross sectional essay, to identify the serologic frequency of hepatitis B and C in a public hospital, reference to infectious diseases treatment in Minas Gerais, Brazil. Researchs have evaluated 136 medical records, of which 9 were excluded for not fulfilling inclusion criteria. The assessment tool was specially designed for this work. Data were consistent with those observed in Viral Hepatitis Epidemic Report, published by Brazilian Ministry of Health, in 2010.

Key Words: Hepatitis B. Hepatitis C. Prevalence.

RESUMÉN

Esto es un estudio observacional y transversal, con el objetivo de identificar la sorofrecuencia del hepatitis B y C en un hospital publico, referencia a las enfermedades infecciosas en el estado de Minas Gerais, Brasil. Fueran evaluados 136 fichas, de los cuales fueron excluídos por no cumplir los critérios de inclusión. La herramienta de evaluación utilizada fue un cuestionario especialmente diseñado para este trabajo. Los datos fueron consistentes com los observados en el Boletín de las Hepatitis Virales, publicado por el Ministério de la Salud, en 2010.

Descriptores: Hepatitis B. Hepatitis C. Prevalencia.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Distribuição geográfica da Hepatite B	23
Figura 2	Marcadores sorológicos na hepatite B. Esquerda: forma aguda. Direita: forma crônica	27
Figura 3	Passos da replicação do HBV e local de ação dos antivirais	35
Figura 4	Distribuição geográfica da Hepatite C	44
Figura 5	Marcadores de Infecção pelo HCV	50
Figura 6	Objetivos do tratamento da hepatite	54
Figura 7	Fluxograma de investigação laboratorial da hepatite B	60
Figura 8	Fluxograma de investigação laboratorial da hepatite C	61
Figura 9	Organograma com distribuição dos resultados	70
Gráfico 1	Taxa de detecção de hepatite B (por 100.000 hab.) segundo região de residência por ano de notificação. Brasil, 1999 a 2009	62
Gráfico 2	Taxa de detecção de hepatite B (por 100.000 hab.) segundo sexo por ano de notificação e razão de sexos. Brasil, 1999 a 2009	63
Gráfico 3	Taxa de detecção de hepatite B (por 100.000 hab.) segundo faixa etária e sexo. Brasil, 2009	63
Gráfico 4	Distribuição percentual dos casos de hepatite B segundo provável fonte/mecanismo de infecção por ano de notificação Brasil, 1999 a 2009	64
Gráfico 5	Taxa de detecção de hepatite C (por 100.000 hab.) segundo região de residência por ano de notificação. Brasil, 1999 a 2009	64
Gráfico 6	Taxa de detecção de hepatite C (por 100.000 hab.) segundo sexo por ano de notificação e razão de sexos. Brasil, 1999 a 2009	65
Gráfico 7	Taxa de detecção de hepatite C (por 100.000 hab.) segundo faixa etária e sexo. Brasil, 2009	65
Gráfico 8	Distribuição percentual dos casos de hepatite C segundo	

	provável fonte/mecanismo de infecção por ano de notificação. Brasil, 1999 a 2009	66
Gráfico 9	Distribuição percentual dos casos de hepatite B identificados no HEM, segundo provável fonte/mecanismo de infecção por ano de notificação	80
Gráfico 10	Distribuição percentual dos casos de hepatite C identificados no HEM segundo provável fonte/mecanismo de infecção por ano de notificação	81
Quadro 1	Soroprevalência global e modos de transmissão da Hepatite B	24
Quadro 2	Interpretação dos testes sorológicos na Hepatite B	28
Quadro 3	Seleção de pacientes para o tratamento da Hepatite B Crônica	37
Quadro 4	Classificação de METAVIR	52
Quadro 5	Competências nos níveis de atendimento das hepatites virais no SUS	57

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Agentes aprovados para o tratamento de Hepatite B crônica	39
Tabela 2	Comparação entre os sistemas de gradação de fibrose hepática em biópsias hepáticas de pacientes infectados pelo VHC, e entre os métodos invasivos e não invasivos	51
Tabela 3	Média e mediana da idade dos pacientes avaliados, no ano de abertura do prontuário	73
Tabela 4	Avaliação dos pacientes quanto à reatividade ao antígeno Hbs	74
Tabela 5	Avaliação dos pacientes quanto à reatividade ao HCV	75
Tabela 6	Características dos pacientes com HCV RNA positivo	76
Tabela 7	Comparação das características dos pacientes com hepatite B e C ..	77
Tabela 8	Comparação dos fatores de risco nos pacientes com hepatite B e C .	78
Tabela 9	Comparação de características clínicas e laboratoriais entre pacientes com hepatite B e C	79

LISTA DE SIGLAS

AFPA	Alfa fetoproteína
AIDS	Imunodeficiência humana adquirida (<i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>)
ALT	Alanina aminotransferase
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
Anti-HBc	Anticorpo contra o antígeno do núcleo central do vírus da Hepatite B
Anti-HBc IgM	Imunoglobulina M contra o antígeno do núcleo central do vírus da Hepatite B
Anti-HBc IgG	Imunoglobulina G contra o antígeno do núcleo central do vírus da Hepatite B
Anti-HBe	Anticorpo contra o antígeno “e” produzido pelo vírus da Hepatite B
Anti-HBs	Anticorpo contra o antígeno de superfície do vírus da Hepatite B
Anti-HCV	Anticorpo contra o vírus da hepatite C
bDNA	<i>branched DNA</i>
CTL	Linfócito T citotóxico policlonal
cEVR	Resposta virológica sustentada completa (<i>complete early virologic response</i>)
DST	Doenças Sexualmente Transmissíveis
EIA	Ensaio imunoenzimático
Elisa	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
EUA	Estados Unidos da América
EVR	Resposta virológica precoce (<i>early virologic response</i>)
FDA	<i>Federal Drug Administration</i>
FHEMIG	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
HAI	<i>Hepatitis Activity Index</i>
HBC	Vírus da Hepatite C (<i>Hepatitis C Vírus</i>)
HBcAg	Antígeno do núcleo central do vírus da Hepatite B
HBeAg	Antígeno “e” secretado pelo vírus da Hepatite B

HBV	Vírus da Hepatite B (<i>Hepatitis B Vírus</i>)
HBsAg	Antígeno de superfície do vírus da Hepatite B
HEM	Hospital Eduardo de Menezes
IFN alfa	Interferon alfa
IMDDH	Enzima desidrogenase inosina monofosfato
ISDR	<i>Interferon sensitivity determining region</i>
LACEN	Laboratório Central
LDL	<i>low-density lipoprotein</i>
MS	Ministério da Saúde
PCR	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
ORF	<i>Open reading frames</i>
PD-1	<i>Programmed death 1</i> , moléculas contra regulatórias
PEG	Polietilenoglicol
PEG IFN alfa 2 ^a	Interferon peguilado alfa
pEVR	Resposta virológica precoce parcial (<i>partial early virologic response</i>)
PNHV	Programa Nacional para a Prevenção e o Controle das Hepatites Virais
RNAses	Ribonucleases
RNAVHC-RNA	RNA do vírus da hepatite C
RE	Retículo endoplasmático
RFT	Resposta no final do tratamento
RIA	<i>Radioimmunoassay technique</i>
RIBA	Ensaio imunoblot recombinante
RT-PCR	Reação em cadeia da polimerase por transcrição reversa
RVP	Resposta no final do tratamento
RVR	Rápida resposta virológica (<i>rapid virologic response</i>)
RVS	Resposta virológica sustentada
SAE	Serviço de Assistência Especializada
SES	Secretaria Estadual de Saúde
SIGH	Sistema Integrado de Gestão Hospitalar
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>

SUS	Sistema Único de Saúde
SVR	Resposta virológica sustentada (<i>sustained virologic response</i>)
TGO	Transaminase glutâmico oxalacética
TGP	Transaminase glutâmico pirúvica
UTR	<i>Unstralated region</i>
VDI	Usuários de drogas intravenosas
VHB	Vírus da hepatite B
VHC	Vírus da hepatite C
VIH	Vírus da imunodeficiência humana
VPN	Valor de Predição Negativo
VPP	Valor de Predição Positivo

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
2	OBJETIVO	20
3	REVISÃO DE LITERATURA	21
3.1	Hepatite pelo vírus B	21
3.1.1	<i>Estrutura viral e patogênese</i>	21
3.1.2	<i>Epidemiologia</i>	22
3.1.3	<i>Modos de transmissão</i>	24
3.1.4	<i>Manifestações clínicas</i>	25
3.1.5	<i>Diagnóstico laboratorial</i>	26
3.1.6	<i>Correlação clínico-imunológica</i>	31
3.1.7	<i>Tratamento</i>	34
3.2	Hepatite pelo vírus C	39
3.2.1	<i>Estrutura viral e patogênese</i>	39
3.2.2	<i>Epidemiologia e transmissão da doença</i>	44
3.2.3	<i>Patogênese</i>	47
3.2.4	<i>Manifestações clínicas</i>	48
3.2.5	<i>Diagnóstico Laboratorial</i>	49
3.2.6	<i>Tratamento e prevenção</i>	53
3.3	Programa Nacional de Hepatites Virais	56
4	MATERIAIS E MÉTODOS	67
4.1	Tipo de estudo	67
4.2	Local do estudo	67
4.3	Aspectos éticos	67
4.4	População e amostra	68
4.5	Critérios de inclusão	68
4.6	Critérios de exclusão	69
4.7	Procedimento de coleta de dados	69
4.8	Tratamento e análise de dados	71
5	RESULTADOS	72
5.1	Idade dos pacientes	72
5.2	Características dos pacientes com hepatite pelo vírus B	73
5.3	Características dos pacientes com hepatite pelo vírus C	75
5.4	Comparação entre as características dos pacientes com hepatite pelo HBV e HCV	76
5.5	Fatores de risco	78
5.6	Manifestações clínicas, laboratoriais e radiológicas	78
6	DISCUSSÃO	82
7	CONCLUSÕES	86
8	LIMITAÇÕES DO ESTUDO	87

9	CONSIDERAÇÕES FINAIS	88
10	PERSPECTIVAS	89
	REFERÊNCIAS	90
	ANEXO	97

1 INTRODUÇÃO

Estima-se que 4% da população mundial já tiveram contato ou são portadores do vírus da hepatite B (VHB), o que corresponde a cerca de 350 milhões de pessoas. Esses dados mostram a importância da hepatite B, uma das doenças infecciosas mais destacadas em todo o mundo, responsável direta ou indiretamente por aproximadamente um milhão de mortes anuais. Sua prevalência é variável em diferentes partes do mundo, desde elevada (10% a 20%), no sul da Ásia, China e África subsaariana; intermediária (3% a 5%), nos países do Mediterrâneo, Japão, centro da Ásia, Oriente Médio, América Central e América do Sul; e baixa (0% a 1%-2%), na Europa ocidental, Estados Unidos e Canadá. A diversidade de taxas entre as diferentes regiões do globo provavelmente se relaciona com diferenças na idade dos pacientes por ocasião da aquisição da doença, o que tem correlação com sua cronicidade, uma vez que a taxa de progressão de hepatite B aguda para crônica diminui com a idade (WASLEY; GRYTDAL; GALLAGHER, 2008).

O *Boletim Epidemiológico* do Ministério da Saúde, de 2010, apontou aumento no número de casos de hepatite B no decorrer dos anos, passando de 473 casos em 1999, para 14.601 em 2009; resultando em 96.044 casos da doença no país, no período analisado. Desse total, 67,3% (64.634) ocorreram nas regiões Sudeste e Sul. A taxa de detecção da doença observada no país em 2009 foi de 7,6 por 100 mil habitantes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

A incidência de novas infecções pela hepatite B tem diminuído em muitos países desenvolvidos, devido à implementação de estratégias de imunização. (RANTALA; VAN DE LAAR, 2008). As taxas de prevalência, entretanto, podem estar subestimadas em função da natureza assintomática de muitas infecções agudas ou crônicas (WASMUTH, 2009).

As complicações secundárias à infecção pelo VHB, como câncer e morte, entretanto, têm aumentado (GOMAA et al., 2008).

O vírus da hepatite C (VHC) infecta atualmente cerca de 170 milhões de pessoas, o que corresponde a 3% da população mundial. Sua prevalência é variável nas diferentes partes do mundo, sendo mais elevada na África, sobretudo no Egito (14,5%). Nesse país, em especial, ocorreu o compartilhamento de agulhas e seringas entre diversos pacientes em um programa de combate à esquistossomose,

o que parece ter sido causa importante de disseminação do VHC (LAUER; WALKER, 2001). A prevalência de infecção pelo VHC, identificada em dados aferidos pela OMS em 2002, é superior a 10% em alguns países da África (Egito, Camarões e Guiné), da América Latina (Bolívia) e do norte da Ásia (Mongólia); é intermediária (2,5%-10%) na maior parte dos países da África, sobretudo no centro do continente (Sudão, Líbia), no Brasil e no sul da Ásia (China, Vietnã); e é baixa (1%-2,5%) nos demais países. É difícil determinar o número de novas infecções pelo VHC, uma vez que muitos casos agudos são assintomáticos. Menos de 25% das infecções agudas são clinicamente aparentes. A incidência de hepatite C parece que está diminuindo ao longo dos anos, o que pode associar-se com a redução do uso de drogas injetáveis ou com o uso de seringas descartáveis pelos usuários de drogas injetáveis, em consequência das campanhas de prevenção da disseminação do vírus da imunodeficiência humana (VIH) e da síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA) (WASLEY; GRYTDAL; GALLAGHER 2008).

No Brasil, foram notificados 132.950 novos casos de hepatite C entre 1999 e 2009. A taxa de detecção observada em 2009 foi de 5,1 por 100 mil habitantes, de pouca variação nos últimos três anos. A Região Sudeste apresentou o maior número de casos (6.620) e a maior taxa de detecção (8,2) em 2009 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

Esses dados indicam a significativa importância epidemiológica e médica das hepatites causadas pelos VHB e VHC, o que exige a compreensão de sua cadeia de transmissão, a simultaneidade de infecções por esses vírus e outras associações biológicas. É essencial a obtenção de dados que permitam compreender como essas infecções estão evoluindo e o que fazer para impedir que aumentem seu impacto social.

Este objetivo está implícito neste trabalho epidemiológico local, realizado no Hospital Eduardo de Menezes (HEM), referência no tratamento de doenças infecciosas no estado de Minas Gerais. O HEM, localizado em Belo Horizonte, foi inaugurado em 1954, com o nome de Sanatório do Estado de Minas Gerais. Antes de integrar a Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais – FHEMIG, em 1977, a unidade pertencia à Secretaria Estadual de Saúde. No início da década de 80, o Sanatório passou a ser chamado de Hospital Eduardo de Menezes, com atendimento especial a tisiopneumologia (sobretudo tuberculose). O HEM passou a cuidar, desde o início da década de 1980, de pacientes portadores da SIDA,

tornando-se referência no estado de Minas Gerais para esse atendimento e de outras doenças infecciosas. Presta atualmente assistência especializada em Infectologia e Dermatologia. O ambulatório do hospital desempenha importante função como parte do Programa de Integração Adequada dos Portadores de Doença Sexualmente Transmissível/Vírus da Imunodeficiência Humana-Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (DST/HIV-AIDS) do Ministério da Saúde (MS), com o Serviço de Assistência Especializada (SAE) (CHOO; PINHO, 2005).

O HEM, por ser referência no atendimento de pacientes portadores do VIH ou com diagnóstico de SIDA, torna-se, naturalmente, local de elevada prevalência de portadores também de VHB e VHC, quando comparado com a comunidade ou outros hospitais que não sejam especializados no atendimento de doenças infecciosas. Por isso foi escolhido para análise de casos de prevalência de infecções hepáticas pelos vírus B e C.

2 OBJETIVO

Estudos de prevalência demonstraram taxas de coinfeção pelos vírus da hepatite C e HIV que variavam entre 4% a 15% entre homens que fazem sexo com homens (HSH), 60% a 90% entre usuários de drogas intravenosas (UDI) e de cerca de 100% nos hemofílicos que receberam concentrados de fatores de coagulação antes da introdução da inativação pelo calor, em 1987 (TOVO et al., 2006).

A coinfeção pelos vírus HIV e HCV é comum, pois as vias de transmissão são semelhantes. Em um hospital regional de referência para o tratamento de hepatites virais, no estado de São Paulo, foi encontrada prevalência de coinfeção pelos vírus HIV/HCV de 4% (PORTELINHA FILHO et al., 2009).

Ciorlia e colaboradores (2007) mostraram, em seu trabalho, que a prevalência do vírus da hepatite C entre profissionais de saúde era de 1,7% em um hospital de grande porte do estado de São Paulo, o que foi significativamente maior que o valor encontrado nos funcionários administrativos (0,5%, $p=0,007$).

Portanto, o objetivo geral deste trabalho foi estimar a frequência de sorologias positivas para hepatite B e C em pacientes admitidos no HEM, entre janeiro de 2007 e dezembro de 2008.

Os objetivos específicos deste trabalho foram correlacionar a soroprevalência pelos VHB e VHC com faixa etária dos pacientes avaliados, assim como o gênero e a coassociação entre o VIH e SIDA.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Hepatite pelo vírus B

3.1.1 *Estrutura viral e patogênese*

O VHB pertence à família Hepadnaviridae. O soro de pessoas infectadas pelo VHB permite identificar, à microscopia eletrônica, três tipos de partículas. A menor delas é esférica, com 22 nanômetros de diâmetro, e representa o antígeno de superfície (HBsAg) com seu envoltório lipídico. Essas partículas não são infecciosas, e são produzidas em grande quantidade durante a infecção viral. As partículas de Dane, especificamente, são esferas com 42 nm de diâmetro e constituem o vírion completo, sendo constituídas por um envoltório lipídico externo, que contém o antígeno de superfície do VHB (HbsAg), e uma região nuclear densa (core). Esse núcleo central possui uma proteína interna (HBcAg) que induz a formação de anticorpos específicos (anti-HBc) nos indivíduos infectados. O antígeno do core (HBcAg) não é secretado, por isso é muito difícil sua detecção no sangue circulante, diferentemente do que ocorre no fígado doente, em que é abundante. O HBcAg pode ser encontrado nos hepatócitos de doentes, aguda ou cronicamente infectados, por meio da técnica da imunoperoxidase. Na zona central da partícula de Dane encontra-se, ainda, o ácido nucleico viral (DNA do VHB). Esse DNA, que forma a matriz genética do vírus, possui uma dupla cadeia disposta circularmente e contém 3.200 nucleotídeos. No genoma ainda se localizam enzimas, como a DNA-polimerase e a fosfoquinase. Na parte central do vírus, está presente outro antígeno denominado antígeno “e” (HBeAg), que é secretado e, diferentemente do HBcAg, pode ser facilmente detectado no sangue. Esse antígeno se associa à replicação e à infectividade virais e induz a formação de anticorpo específico (Anti-HBe) que normalmente se relaciona com a interrupção da replicação viral (CHOO; PINHO, 2005).

O DNA do VHB é circular, com uma cadeia parcialmente duplicada (uma cadeia longa e outra mais curta). Nesse genoma identificam-se quatro estruturas

gênicas (*open reading frames* – ORF) principais: S, P, C, X, que possuem diferentes funções. O gene S é dividido em três sítios de iniciação, o que acarreta a formação de três diferentes proteínas de superfície com suas formas glicosiladas: p25, p33 e p139. Entre esses peptídeos, a p25 é predominante e representa o principal antígeno de superfície (HBsAg), que vai induzir a formação do anticorpo anti-HBs. Esse peptídeo é encontrado em níveis elevados nas fases aguda ou crônica da hepatite B. As regiões pré-S1 e pré-S2, durante a penetração do VHB no hepatócito, unem-se à membrana hepatocítica, pela formação de pontes, e participam, portanto, como elemento de ligação para a adsorção do vírus B.

O HBsAg possui diversas proteínas (determinantes antigênicos), denominadas “a”, “d”, “y”, “w” e “r”, que, mediante suas combinações, permitem a caracterização de vários subtipos. O antígeno “a” é comum a todos os subtipos do HBsAg. As combinações mais comuns são adw, adr e ayw. Esses subtipos são úteis para a investigação de casos com múltiplas exposições, tendo, portanto, importância em estudos epidemiológicos. Por meio de métodos de biologia molecular, essas variantes do VHB foram classificadas em oito genótipos (A, B, C, D, E, F, G, H).

3.1.2 Epidemiologia

A prevalência do VHB é variável em diferentes regiões do mundo, sendo inversamente proporcional à idade em que a infecção é adquirida. A prevalência pode ser baixa, intermediária e alta, com índices entre 0,1% a 0,2%, nos Estados Unidos, Canadá, Europa Ocidental, Austrália e Nova Zelândia; 2% a 7%, no Japão, centro da Ásia, Israel, leste e sudeste da Europa, América Central e América do Sul; e mais de 8% observada no Sudeste asiático, China, Oriente Médio, com exceção de Israel, Haiti, República Dominicana e África. Nas regiões com elevada soroprevalência, o VHB é adquirido, sobretudo, durante a gestação, evoluindo com maior risco de infecção crônica, acima de 90%. Para as infecções adquiridas em fases mais tardias da infância, entre as idades de 1 a 5 anos, o risco de infecção crônica oscila entre 10% a 20%, e para infecções adquiridas em adultos imunocompetentes o risco de cronificação da doença é de 5%. Esse comportamento propicia um ciclo vicioso em que as crianças infectadas são mais susceptíveis a

aquisição do VHB, podendo contaminar, futuramente, seus parceiros sexuais e, no caso das mulheres infectadas, seus filhos.

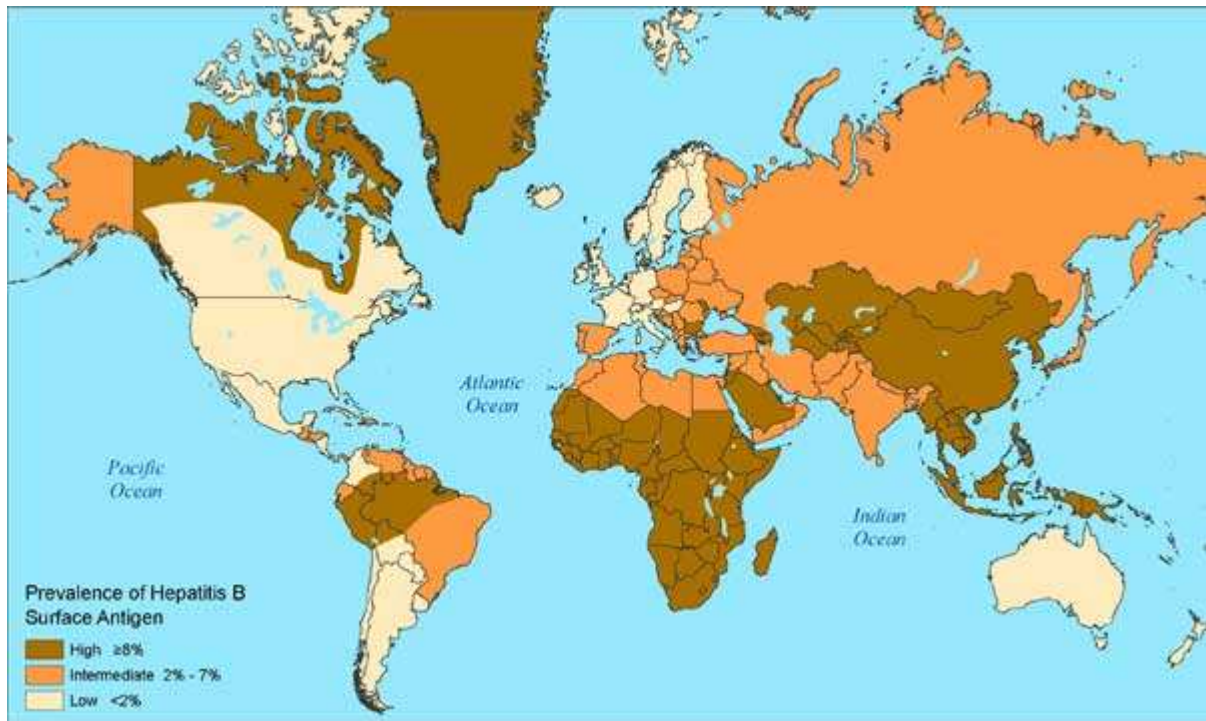


Figura 1: Distribuição geográfica da Hepatite B
Fonte: CENTER OF DISEASE CONTROL, 2011.

A epidemiologia do VHB está mudando, em consequência dos programas de vacinação universal adotados em muitos países. Nos Estados Unidos (EUA), a vacinação de recém-nascidos e crianças, realizada no início da década de 1990, fez abaixar o número estimado de novas infecções ao ano, que era superior a 275.000 casos na década de 80. Já em 2006, nos EUA, foram identificados cerca de 46.000 novos casos de hepatite B (LANFORD et al., 2004). Contudo são estimados 750.000 a um milhão de indivíduos portadores de hepatite B nesse país, dos quais cerca de 5.000 evoluirão para óbito devido a complicações de doença hepática crônica, a cada ano (WASLEY; GRYTDAL; GALLAGHER 2008).

Quadro 1 - Soroprevalência global e modos de transmissão da Hepatite B

Características	Elevada	Intermediária	Baixa
Prevalência (%)	>8	2-7	<2
Distribuição	Sudeste asiático, China, esquimós do Alasca, África subsahariana, Oriente Médio (exceto Israel), Haiti, República Dominicana	Leste, sudeste e região mediterrânea da Europa, Ásia central, América Central e do Sul, Israel	Estados Unidos, Canadá, Europa ocidental, Austrália, Nova Zelândia
Idade de infecção	Perinatal e infância	Infância	Adulto
Modo de transmissão	Materno e perinatal	Percutâneo	Sexual, percutâneo

Fonte: RAY e THOMAS, 2009.

A incidência de hepatocarcinoma associado à infecção pelo VHC vem aumentando no Japão e no Ocidente, embora sua causa mais comum ainda seja a infecção crônica pelo VHB (CHEN C.; CHEN D., 2002). O intervalo entre a aquisição do VHB e a evolução para o hepatocarcinoma é de décadas, em torno de 30 anos, como observado em trabalhos realizados na Tailândia. O hepatocarcinoma é a quinta malignidade mais comum do mundo, e cerca de 500.000 novos casos são diagnosticados anualmente (LIAW et al., 1984). A vacinação tende a reduzir as taxas atuais dessa malignidade.

3.1.3 Modos de transmissão

O VHB se replica em altos títulos no sangue (10^8 a 10^{10} vírions/mL), sobretudo durante a fase aguda da doença. Toda exposição parenteral ou de mucosas ao sangue de indivíduos infectados representa risco em potencial para a aquisição da hepatite B. Após um acidente com agulha, a chance de transmissão do vírus da hepatite B é cerca de 100 vezes maior do que a do VIH. O VHB é também encontrado no sêmen, saliva, secreção cervical e leucócitos e pode sobreviver por longos períodos em superfícies inanimadas. A exposição a mínimas quantidades de sangue ou secreções contaminadas, portanto, pode transmitir o vírus. A infecção pode ocorrer em locais onde há exposição continuada a secreções humanas,

mesmo sem aparente quebra de barreira cutânea, tais como instituições de abrigo ou escolas infantis. O modo de transmissão mais comum nas regiões de prevalência alta, intermediária e baixa do VHB é através de infecção perinatal; transmissão horizontal, sobretudo durante a infância; relações sexuais desprotegidas; e uso de drogas intravenosas (KOZIEL; THIO, 2009).

A chance de se infectar pelo VHB é maior em: a) usuários de drogas intravenosas; b) indivíduos com múltiplos parceiros sexuais; c) nos contatos domiciliares e sexuais de portadores de VHB; d) em filhos de portadoras de VHB; e) em pacientes e funcionários de instituições de asilo e de atendimento a doentes mentais; f) em receptores de produtos derivados de plasma (incluindo-se portadores de distúrbios da coagulação congênitos); g) em pacientes em hemodiálise; h) em profissionais da área da saúde que têm contato com sangue; i) em indivíduos nascidos em regiões com alta prevalência da doença (KOZIEL; THIO, 2009).

3.1.4 Manifestações clínicas

As manifestações clínicas da infecção pelo VHB são variáveis, dependendo do período da infecção.

Após a exposição ao VHB, ocorre um período de incubação que varia entre um a quatro meses (MANDELL; BENNETT; DOLIN, 2009). A fase aguda é caracterizada por sintomatologia variável, desde formas assintomáticas até doença manifesta e, em alguns casos, hepatite fulminante. As principais características clínicas incluem fadiga, anorexia, náuseas, vômitos, desconforto abdominal no quadrante direito superior, icterícia e hepatomegalia discreta. A possibilidade de ocorrência de icterícia é inversamente proporcional à idade do paciente. As crianças menores de um ano são essencialmente assintomáticas. A icterícia pode estar presente em até 10% das crianças com menos de cinco anos e entre 30% a 80% dos adultos (McMAHON et al., 1985). A maioria dos casos notificados de hepatite corresponde à doença ictérica, mas sabe-se que número muito maior de casos ocorre sem que seja feito o diagnóstico. A icterícia desaparece cerca de um a três meses após o início de sua sintomatologia, entretanto alguns pacientes podem

apresentar fadiga e elevação das transaminases por tempo mais prolongado (KOZIEL; THIO, 2009).

A hepatite crônica caracteriza-se pela persistência do VHB no hospedeiro por tempo superior a seis meses. Sua manifestação clínica é também variável desde assintomática; inespecífica, com fadiga e indisposição, náusea, dor no hipocôndrio direito, anorexia, mialgia e artralgia; até expressa pela evolução para cirrose ou hepatocarcinoma. O exame físico pode estar normal. A identificação de icterícia, esplenomegalia, ascite e encefalopatia sugere o desenvolvimento de cirrose hepática. Seu diagnóstico nem sempre é feito porque o paciente não procura auxílio médico, devido à ausência de sintomatologia (KOZIEL; THIO, 2009).

As manifestações extra-hepáticas podem ocorrer tanto na fase aguda como na fase crônica da doença.

3.1.5 Diagnóstico laboratorial

As alterações bioquímicas da hepatite aguda caracterizam-se pela elevação das transaminases (aminotransferases) séricas, com predomínio da pirúvica sobre a oxalacética. Os valores da bilirrubina podem estar normais. O tempo de protrombina é o melhor indicador de prognóstico, uma vez que sua elevação é indicativa de falência hepática fulminante. A normalização das transaminases (aminotransferases) ocorre em um a quatro meses, entretanto a elevação persistente da transaminase pirúvica por período superior a seis meses é indicativa da progressão da doença para a forma crônica (KOZIEL; THIO, 2009).

As alterações imunológicas da hepatite aguda são determinadas, inicialmente, pelo surgimento de IgM e a seguir de IgG contra o antígeno HBc (Anti-HBc IgM, Anti-HBc IgG). Surgem também os marcadores de replicação viral, tais como HBeAg e HBV DNA séricos (FIG. 2). A convalescença é acompanhada do desaparecimento dos marcadores de replicação do VHB e do aparecimento de anticorpos contra essas proteínas. A presença de HbsAg no soro é o principal marcador de infecção pelo VHB, que pode ser detectado por método RIA (*Radioimmunoassay technique*) ou ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) e aparece no soro após uma a dez semanas da exposição ao VHB, antes do início da sintomatologia e da elevação

das transaminases séricas. A depuração viral coincide com a indetectabilidade do HbsAg, o que normalmente ocorre após quatro a seis meses do início da infecção. Durante a infecção aguda, predomina o anti-HBc/IgM, que pode ser o único marcador da infecção pelo VHB durante o período de janela imunológica, entre o período em que ocorre o desaparecimento do HbsAg e o aparecimento do anti-HBsAg. O anti-HBc/IgM pode ser detectável por até dois anos após a infecção aguda. O anti-HBc/IgG persiste mesmo nos indivíduos com anti-HBs reagente, o que mostra que este não confere proteção contra a replicação viral. A infecção prévia pelo VHB pode ser identificada pelo achado de anti-HBs e anti-HBc/IgG.

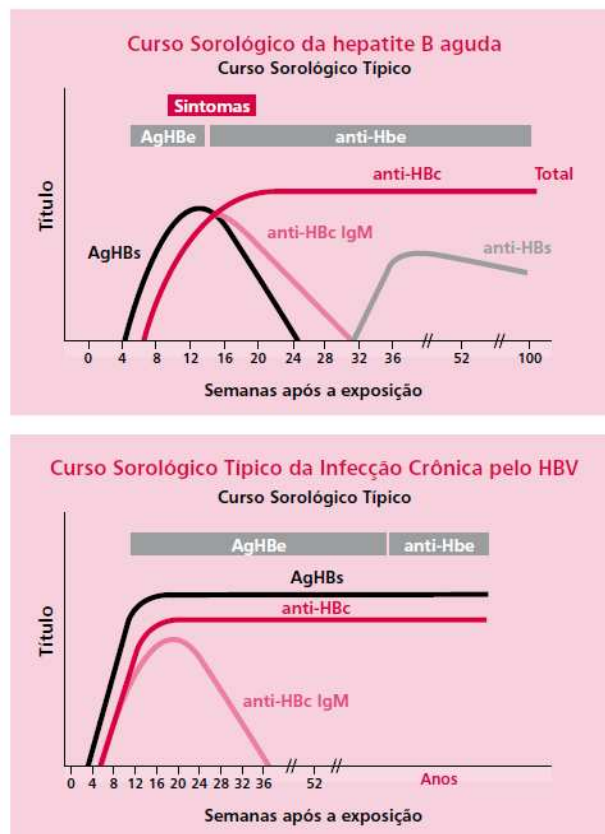


Figura 2 – Marcadores sorológicos na hepatite B. Esquerda: forma aguda. Direita: forma crônica
Fonte: MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008.

A maioria dos adultos imunocompetentes cura-se da infecção. Entretanto a hepatite pode tornar-se crônica em até 5% dos adultos, 10% a 25% das crianças, e 80% a 90% dos bebês primoinfectados (McMAHON et al. 1985). Na forma crônica observa-se a elevação persistente das aminotransferases ou presença de HBsAg sérica por período superior a seis meses. A evolução para doença crônica pode

ocorrer mesmo que não tenham ocorrido manifestações clínicas agudas (REHERMANN et al., 1996).

A formação da imunidade ao VHB é caracterizada pelo desaparecimento sérico do DNA do VHB, do HBeAg, do HBsAg e do anti-HBc IgM, associado ao surgimento do anti-HBe e do anti-HBs. O paciente que se recupera de hepatite B provavelmente não está curado completamente da infecção, uma vez que o DNA do VHB poderá ser detectável por intermédio da reação em cadeia da polimerase (PCR), anos após a recuperação clínica. Esse paciente tem proteção contra a doença, embora possa ocorrer sua recidiva diante de alguma imunossupressão, e consequente perda da resposta imune protetora (REHERMANN et al., 1996).

A hepatite, em sua fase crônica, apresenta achados laboratoriais tão variáveis quanto suas manifestações clínicas. As transaminases (aminotransferases) séricas podem estar normais, embora, na maioria dos pacientes, observe-se sua elevação em leve a moderada intensidade. Estão presentes os marcadores de replicação viral, como HBsAg e HBeAg, assim como a presença do DNA do VHB. Podem ocorrer períodos de elevação das transaminases (aminotransferases) em até mais de vinte vezes o valor normal durante os períodos de ativação da doença ou imediatamente após a soroconversão para anti-Hbe positivo (REHERMANN et al., 1996).

Quadro 2 - Interpretação dos testes sorológicos na Hepatite B

Teste	Hepatite B aguda	Imunidade adquirida através da infecção	Imunidade adquirida através da vacinação	Hepatite B crônica	Carreador saudável
HBsAg	+	-	-	+	+
Anti-HBs	-	+	+	-	-
HBeAg	+	-	-	+/-	-
Anti-HBe	-	+/-	-	+/-	+
Anti-HBc	+	+	-	+	+
Anti-HBc IgM	+	-	-	-	-
HBV DNA	+	-	-	+	+ (baixo)
TGP	Elevada	Normal	Normal	Elevada	Normal

Fonte: RAY e THOMAS, 2009.

A persistência do HbsAg por mais de seis meses define a infecção crônica pelo VHB, embora esse antígeno possa permanecer detectável por mais de um ano sem evoluir para a cronicidade. O HbeAg é derivado da proteína pré-C e constitui-se em marcador da replicação e da infectividade do VHB. O anti-HBe aparece primeiro durante a recuperação da doença aguda, seguido do anti-HBs, que pode persistir

em níveis séricos detectáveis por toda a vida do indivíduo, conferindo imunidade duradoura. O HbcAg é um antígeno intracelular indetectável no soro. O Anti-HBc pode ser detectado no soro no curso da infecção pelo VHB, e sua presença significa infecção (PAWLOTSKY, 2002).

A imunidade contra o VHB é conferida pela vacinação, e sua efetividade é indicada pela presença isolada de anti-HBs sérico. Testes adicionais para avaliar a presença de replicação do HBV, tais como o HbeAg e a presença de HBV DNA, devem ser realizados nos pacientes com cronificação da hepatite B. A presença de HbeAg significa aumento da infectividade viral. Em adultos, considera-se portador saudável da doença aquele com o HbeAg negativo, o HBV DNA indetectável e as transaminases (aminotransferases) séricas em valores dentro da normalidade. Tais pacientes devem ser avaliados periodicamente (a cada 6 a 12 meses), por meio da mensuração das transaminases (aminotransferases) séricas e da quantificação do HBV DNA (PAWLOTSKY, 2002).

Os pacientes com doença crônica pelo HBV podem apresentar o HbeAg negativo ou positivo. Contudo o VHB DNA é sempre detectável e, normalmente, as transaminases (aminotransferases) estão elevadas. Os pacientes com HbeAg positivo tendem a apresentar níveis de VHB DNA mais elevados do que os com HbeAg negativo. Nos pacientes HbeAg positivos, o desenvolvimento de anti-Hbe pode ocorrer em qualquer momento da infecção. Isso ocorre de modo espontâneo, em pequeno número de pacientes por ano, e acompanha-se da elevação das transaminases (aminotransferases) séricas, do desaparecimento do HbeAg e do VHB. Quanto mais elevado é o valor do VHB DNA, maior será a probabilidade de o paciente evoluir para cirrose ou hepatocarcinoma. Os exames baseados na reação em cadeia de polimerase constituem o padrão-ouro para identificação da replicação do VHB. Muitos tipos de teste estão disponíveis, com pontos de corte variáveis entre 10^1 unidades internacionais por mililitro de sangue analisado (UI/mL) a 10^9 UI/mL. A realização do VHB DNA é muito importante nos pacientes HbeAg positivos ou negativos, a fim de avaliar a necessidade de se iniciar o tratamento (LOK; HEATHCOTE; HOOFNAGLE, 2001).

Nos pacientes tratados, a realização do VHB DNA é essencial para a monitorização da resposta ao tratamento. O HBV DNA ajuda também a diferenciar as fases aguda e crônica da hepatite nos pacientes que possuem apenas anti-HBc positivo. A quantificação do HBV DNA ajuda também a definir os quadros de

hepatite fulminante, em que o HbsAg pode estar indetectável no início das manifestações clínicas. O VHB DNA está também indicado em pacientes com evidências bioquímicas ou histológicas de replicação viral, em que o HbeAg é negativo (LOK; HEATHCOTE; HOOFNAGLE, 2001).

A elevada sensibilidade de novos testes laboratoriais baseados em reação em cadeia de polimerase (PCR), para detecção do VHB, vem suscitando dúvidas sobre o real valor da baixa viremia. Acreditava-se que a convalescença era acompanhada de depuração total do VHB sérico, entretanto alguns pacientes podem manter replicação viral em níveis baixos, mesmo na ausência de marcadores bioquímicos ou histológicos de lesão hepática (PAWLOTSKY, 2002). O significado dessa replicação ainda é desconhecido, embora seja aceito que a presença dessa pequena replicação possa associar-se à doença hepática progressiva. O valor arbitrário maior ou igual a 20.000 UI/mL ou 10^5 cópias/mL foi sugerido como critério diagnóstico de hepatite crônica (PAWLOTSKY, 2002), no entanto podem ser observados níveis mais baixos em pacientes com hepatite crônica, sobretudo naqueles com HbeAg negativos. Pode haver flutuação dos valores de VHB DNA ao longo do tempo em um mesmo indivíduo, por isso são necessárias várias medidas seriadas, para definição de prognóstico (LOK; HEATHCOTE; HOOFNAGLE 2001).

A presença isolada de anti-HBc positivo não é rara, sendo encontrada em 0,4% a 1,7% dos doadores de sangue, em áreas de baixa prevalência para o VHB (HADLER; MURPHY; SCHABLE, 1984) e em 10% a 20% dos doadores de sangue em áreas endêmicas (LOK; LAI; WU, 1988). A identificação de anti-HBc, de forma isolada, pode ser feita no período de janela imunológica da hepatite aguda pelo vírus B, ou muitos anos após a convalescença da forma aguda da hepatite B. O anti-HBc pode permanecer detectável após a queda progressiva dos títulos de HbsAg, em níveis inferiores ao limite de detecção, nos pacientes que tiveram hepatite B, mas que não evoluíram para cronificação da doença. Pacientes que apresentam apenas o anti-HBc positivo devem realizar o anti-HBc/IgM e o VHB DNA, para afastar a possibilidade de hepatite aguda pelo vírus B (KOZIEL; THIO, 2009).

O achado isolado de anti-HBc é mais comum em indivíduos coinfectados com VHC ou VIH. O significado clínico desses achados não está definido, mas esses pacientes devem ser considerados potencialmente infectados (KOZIEL; THIO, 2009).

O paciente com infecção crônica pelo VHB deve ser investigado quanto à presença de coinfeção por outras doenças, como hepatite pelo vírus C, VIH, e avaliados quanto à imunidade prévia contra o VHA. O paciente portador crônico do VHB, e não-imune ao VHA, é mais suscetível ao desenvolvimento de hepatite fulminante, na eventual coinfeção pelo VHA (KOZIEL; THIO, 2009).

A biópsia hepática deve ser realizada diante da presença de HBsAg e de HBcAg reagentes. A característica anatomopatológica mais comum é o hepatócito em vidro fosco, mas pode haver também esteatose e hiperplasia folicular, sem alteração do trato portal (GERBER et al., 1974).

3.1.6 Correlação clínico-imunológica

A história natural da hepatite B pode ser compreendida em três fases, resultado da interface entre o vírus e o hospedeiro (FROHLINDE; FOSTER, 1998).

Dentre os fatores virais, ressalta-se o nível de replicação; dentre os fatores do hospedeiro incluem-se gênero, consumo de álcool, infecção por outro vírus da hepatite, como o VHC, e a presença de imunossupressão (FROHLINDE; FOSTER, 1998).

A primeira fase é caracterizada pela imunotolerância, em que se encontram HbsAg, HbeAg e o VHB DNA séricos. Existe pouca resposta imune contra o vírus nessa fase, e ocorre mínima elevação das transaminases (aminotransferases) séricas e mínima inflamação hepática. Nos casos de infecção perinatal, essa fase de imunotolerância pode persistir por muitas décadas, apresentando taxa de depuração espontânea de HbeAg estimada em 2%, durante os três primeiros anos de vida, e de 15%, após 20 anos de infecção. Em adultos, essa fase é encontrada apenas durante o período de incubação (FROHLINDE; FOSTER, 1998).

A segunda fase da infecção coincide com a redução do VHB DNA e o aumento da imunidade, acompanhado de elevação das transaminases (aminotransferases) e da inflamação hepática. Acredita-se que, nesse período, ocorre o aumento da imunidade inata e adquirida contra o VHB, levando à destruição dos hepatócitos por citólise. A resposta imune máxima coincide com a elevação das transaminases (aminotransferases). Em adultos, esse período

corresponde à fase aguda e sintomática da hepatite B, embora essa fase da infecção possa permanecer por décadas caso a resposta imune não seja suficiente para gerar a depuração viral (FROHLINDE; FOSTER, 1998).

A terceira fase corresponde à conversão de HbeAg para anti-Hbe, acompanhada da diminuição da replicação viral e das transaminases (aminotransferases). A soroconversão é, em geral, acompanhada de discreta elevação das transaminases (aminotransferases), o que parece depender de controle imunológico do organismo humano contra o vírus. Haverá, entretanto, persistência de HbsAg e de VHB DNA, em baixos níveis. Essa fase é chamada de carreamento inativo (FROHLINDE; FOSTER, 1998).

A soroconversão pode ser acompanhada de grande elevação das transaminases (aminotransferases), o que sugere o desenvolvimento de hepatite fulminante (FROHLINDE; FOSTER, 1998).

O paciente entra em fase não-replicativa após o aparecimento do anti-Hbe. O fim da replicação viral associa-se, na maioria dos pacientes, com a regressão da atividade inflamatória (tanto por aspectos histológicos quanto bioquímicos). O HBsAg pode ser depurado por alguns pacientes, o que ocorre em menos de 1% dos adultos infectados por ano, e em menos de 0,05% a 0,8% dos que adquirem a infecção durante a infância. Na ausência de cirrose, o prognóstico dos portadores saudáveis costuma ser bom, embora estes possam reativar a replicação caso apresentem imunossupressão (KOZIEL; THIO, 2009).

O paciente sem HbeAg e com HBV DNA em níveis elevados costuma evoluir para hepatopatia grave. Isso se deve ao desenvolvimento de mutantes HBV que não produzem HbeAg devido a mutações do pré-C ou promotor do core viral. (TONG et al., 1993) A mutação mais frequente do pré-C é a mudança de um nucleotídeo guanossina por uma adenosina, o que cria um códon de parada prematuro tanto no pré-C quanto na região promotora do core. Todas essas mutações afetam a síntese de HbeAg sem afetar a replicação viral. Acreditava-se que essas mutações representavam fenômeno geográfico, devido à maior prevalência de paciente HbeAg negativo na Ásia e no Mediterrâneo. Entretanto as mutações parecem relacionar-se com a duração da infecção, devido à manifestação tardia do fenômeno em regiões de elevada transmissão perinatal do VHB. Esses pacientes têm taxas de soroconversão espontânea mais baixa, maior propensão de evolução para cirrose e tratamento mais difícil (KOZIEL; THIO, 2009).

A morbidade e a mortalidade da hepatite B estão diretamente relacionadas com o desenvolvimento de cirrose. Para os indivíduos que depuram o HbsAg, o prognóstico é bom, apesar de não ser completamente benigno, podendo ocorrer cirrose e hepatocarcinoma (embora tais complicações sejam mais encontradas em pacientes com coinfeção pelo vírus da hepatite D) (KOZIEL; THIO, 2009).

O risco de desenvolvimento de cirrose em paciente com HBsAg cronicamente reagente varia de 1 a 5,4 a cada 100 indivíduos/ano, com probabilidade cumulativa, em cinco anos, de 8% a 20%. Pacientes com níveis séricos de VHB DNA mais elevados (maiores que 10^5 cópias/mL) têm mais chances de evoluírem para cirrose. A taxa de progressão para cirrose pode ser mais elevada em pacientes HbeAg negativos, quando comparada com os HbeAg positivos, embora a duração prolongada da doença em pacientes HbeAg negativos possa ser a causa da cirrose. O consumo de álcool nesses pacientes eleva o risco de evolução para cirrose e hepatocarcinoma (KOZIEL; THIO, 2009).

Os pacientes com cirrose compensada apresentam taxa de sobrevida, de cinco e de dez anos, de 84% e de 68%, respectivamente. O risco de descompensação da cirrose varia entre 20% a 25% ao ano. O prognóstico dos pacientes é muito ruim após o desenvolvimento de cirrose, com taxas de sobrevida estimadas em 55% a 70% em um ano, e de 14% a 35% em cinco anos (KOZIEL; THIO, 2009).

O hepatocarcinoma representa outra causa de mortalidade na HVB crônica, que tem prognóstico ruim mesmo em períodos iniciais, quando o tumor ainda é ressecável. O risco de evolução para hepatocarcinoma em pacientes com VHB e cirrose é estimado em 6% a 15%. Constituem-se em fatores de risco: sexo masculino, idade, uso de álcool, presença de HbeAg, altos títulos de VHB DNA (KOZIEL; THIO, 2009).

A estimativa de incidência de cirrose nos pacientes coinfectados pelo VIH é de 12,2 casos para cada 1 000 pacientes/ano, sendo mais baixa em pacientes em uso de Lamivudina ou que tenham recebido uma ou mais doses da vacina contra o VHB. Estima-se que 65% dos pacientes soropositivos para o VIH têm algum marcador de infecção prévia pelo VHB e que 6% a 14% deles são HbsAg positivos. Nas regiões com elevada endemicidade do VHB, mais de 20% dos pacientes infectados pelo VIH são cronicamente infectados pelo VHB (NYIRENDA et al., 2008; KELLERMAN et al., 2003). Os pacientes portadores de VIH e de SIDA são mais

propensos a desenvolverem infecção crônica pelo VHB, pela replicação aumentada de VHB DNA e pela maior chance de esses pacientes apresentarem HbeAg positivos. Esses pacientes, embora possam apresentar níveis séricos de transaminases (aminotransferases) mais baixos, têm mais chances de evoluírem para cirrose. Isso representa elevada mortalidade nos coinfectedos, quando comparados com os monoinfectedos pelo VHB. Nos coinfectedos, a mortalidade por hepatopatias está relacionada à contagem de linfócitos T CD4. A sobrevivência dos pacientes coinfectedos elevou-se após a introdução da terapia antiretroviral. A redução da contagem de linfócitos T CD4 pode ser acompanhada da reativação da hepatite em portadores previamente saudáveis, com rápida progressão para fibrose e hepatite colestática fibrosante. O achado isolado de anti-HBc é encontrado em 20% dos coinfectedos pelos VHB e VIH, mas as taxas de hepatite B oculta neste grupo variam de 5% a 90% (NEAU et al., 2004).

A coinfecção com o VHC e a replicação conjunta de VHB e VHC não são frequentes, embora 10% a 20% dos pacientes com evidência de VHB sejam portadores de ambas as infecções. A coinfecção pelo VHC resulta na supressão da replicação do VHB. Esses pacientes costumam apresentar o HbeAg negativo; entretanto, quando ambos os vírus estão replicando, a hepatopatia costuma ser mais grave do que nos portadores isolados de VHB. Pacientes coinfectedos pelos vírus B e C têm mais chances de progressão para hepatocarcinoma do que os infectados por apenas um desses vírus. Pacientes com infecção oculta pelo VHB (detecção exclusiva de VHB DNA por reação em cadeia de polimerase) e pelo VHC apresentam resposta diminuída à monoterapia com interferon alfa, mas resposta semelhante para o tratamento da hepatite C, quando se associa à ribavirina (LIU et al., 2003).

3.1.7 Tratamento

Na fase aguda da hepatite, o tratamento é, em geral, apenas suportivo. Devem ser evitados os medicamentos de metabolização hepática ou adequá-los, apenas se necessário, à função hepática do momento. O tratamento da hepatite fulminante é também suportivo e inclui o transplante hepático para os que não

evoluem para a recuperação espontânea. O tratamento com agentes antivirais não está indicado na fase aguda da hepatite, embora existam indicações de benefício na forma fulminante (TILLMANN et al., 2006).

Na fase crônica da hepatite, o tratamento com antivirais reduz a morbidade e a mortalidade associada à progressão da hepatopatia.

Existem vários marcadores de resposta ao tratamento, utilizados em ensaios clínicos, que incluem a normalização das aminotransferases (resposta bioquímica), melhora histológica do fígado (resposta histológica), diminuição ou indetectabilidade do VHB DNA sérico (resposta virológica) e perda do HBeAg na presença ou não de Anti-HBe (resposta sorológica). A eliminação do HbsAg é rara mas é importante, uma vez que o risco de progressão para hepatocarcinoma continua elevado nos pacientes com HbsAg persistentemente elevado (YUEN et al., 2008).

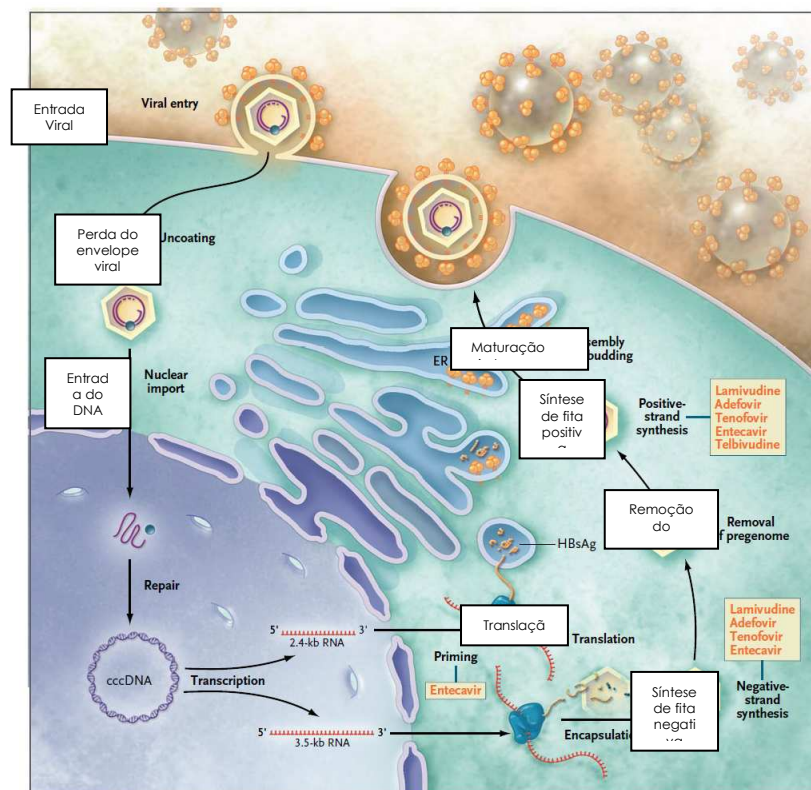


Figura 3: Passos da replicação do HBV e local de ação dos antivirais

Fonte: DIENSTAG, 2008

Nota: *Viral entry*: entrada viral; ER: retículo endoplasmático; *Uncoating*: perda do envelope viral; *nuclear import*: entrada do DNA viral no núcleo da célula; *transcription*: transcrição; *priming*: tradução; *translation*: translação; *encapsulation*: o material é encapsulado, formando novo vírus; *negative-strand synthesis*: síntese da fita negativa; *removal of pregenome*: remoção do pregenoma; *positive-strand synthesis*: síntese da fita positiva; *assembly and budding*: maturação viral.

Os marcadores mais usados para avaliar a resposta terapêutica são constituídos pela soroconversão para anti-Hbe e pela supressão duradoura do VHB DNA. Esses parâmetros se correlacionam com a redução de cirrose e o aumento da sobrevida. Nos pacientes HbeAg positivos que soroconvertem para anti-Hbe positivos, a terapia deve ser continuada por seis a doze meses após a soroconversão, para que a resposta seja duradoura (DIENSTAG et al., 2003). Para os pacientes sem soroconversão ou que são HbeAg negativos, a terapia com nucleosídeos ou nucleotídeos deve ser mantida indefinidamente, exceto na ocorrência de resistência (LIAW et al., 2000).

Os medicamentos usados atualmente no tratamento da hepatite B têm eficácia limitada em curto e longo prazo, apresentam muitos efeitos colaterais e possuem custo elevado. O tratamento nem sempre deve ser dispensado para todos os pacientes. As recomendações atuais de tratamento elegem pacientes com evidências de replicação viral (HbeAg positivos ou HBeAg negativos com títulos de VHB DNA maiores que 20.000 ou 2.000 UI/mL, respectivamente), e com elevação das transaminases (aminotransfereases) séricas em duas vezes o valor normal, ou com evidências de atividade necroinflamatória moderada a grave pela biópsia hepática. A interpretação estrita dos consensos, entretanto, não inclui fatores do hospedeiro e do vírus, como as mutações pré-C, que são indicativas de pior desfecho em longo prazo da hepatopatia. A escolha do tratamento varia de acordo com a tolerabilidade do paciente (LIAW et al., 2000)

Quadro 3 – Seleção de pacientes para o tratamento da Hepatite B Crônica

HBeAg	HBV DNA*	ALT ^{††}	Estratégia de tratamento
+	>20,000 UI/mL	<2 LSN	Observar o paciente Considerar biópsia hepática se idade > 40, ALT > 1 mas <2 LSN, história familiar de hepatocarcinoma, HIV+; tratar se inflamação ou fibrose moderada a severa
+	>20,000 UI/mL	>2 LSN	Observar se ocorrerá soroconversão espontânea do HBe dentro de 3-6 meses Tratamento com PEG IFN (48 semanas) or NUC (no mínimo um ano; mínimo de 6 meses após soroconversão do HBe)
-	>20,000 UI/mL	>2 LSN	Tratamento com PEG IFN (48 semanas) ou NUC (não existem marcadores que definam tempo de tratamento, manter indefinidamente)
-	>2000 UI/mL	1 to <2 LSN	Considerar biópsia hepática ou tratamento se inflamação ou fibrose moderada a severa (PEG IFN ou NUC)
-	>2000 UI/mL	<LSN	Observar; tratar se houver elevação de HBV DNA ou ALT
+/-	+	Cirrose	Compensada: tratar com NUC se HBV DNA > 2000 UI/mL; se HBV DNA < 2000 UI/mL considerar tratamento se ALT > LSN Descompensada: NUC; considerar transplante hepático
+/-	-	Cirrose	Compensada: observar Descompensada: considerar transplante hepático

Fonte: LOK e MCMAHON, 2007. Adaptado.

Nota: ALT, alanina aminotransferase; HBeAg, antígeno “ e” secretado pelo vírus da Hepatite B; HBV, vírus da Hepatite B; IFN, interferon alfa; NUC, nucleosídeo ou nucleotídeo; LSN, Limite superior da normalidade.

* Fator de conversão de cópias/mL = 5.6 (20,000 UI/mL e aproximadamente 10^5 cópias/mL).

† Atividade necroinflamatória moderada a grave observada pela biópsia hepática também é utilizada como guia.

O interferon alfa (IFN alfa) é a versão recombinada de uma ou mais proteínas que são naturalmente produzidas pelo organismo humano, em resposta às infecções virais. Essas proteínas têm efeitos antivirais, antiproliferativos, imunomodulatórios e antifibróticos. O mecanismo dessa ocorrência não está bem estabelecido, embora o IFN alfa venha sendo utilizado no tratamento de infecções pelo VHB há mais de 25 anos. O interferon peguilado alfa 2a (PEG IFN alfa 2a), aplicado uma vez por semana em injeções de 180 µg, tem superado o efeito do uso de interferon alfa convencional no tratamento da hepatite B. A eficácia do IFN alfa depende do paciente. Os fatores preditivos de boa resposta ao PEG IFN alfa são: pacientes com hepatite B crônica HbeAg negativos, idade, sexo feminino, doença pelo genótipo B ou C (quando comparado ao genótipo D). O tratamento de pacientes com transaminases (aminotransferases) normais, sejam adultos ou crianças, tem resposta terapêutica inferior a 10%, sugerindo a importância da resposta imune para a resposta adequada ao tratamento com IFN (TORRE; TAMBINI, 1996).

O tratamento em pacientes HbeAg positivos é feito, em geral, por 48 semanas, independentemente do tempo de soroconversão. A taxa de soroconversão

em um ano é de 27%, e a durabilidade da resposta é aumentada se o tratamento com PEG IFN alfa for continuado por outras vinte e quatro semanas após a soroconversão (JANSSEN et al., 2005). A perda mantida de HbeAg e HbsAg é de 37% e 11%, respectivamente, três anos após o final do tratamento com PEG IFN alfa. Nos pacientes HbeAg negativos, o objetivo final do tratamento é a normalização da ALT e a diminuição dos títulos de VHB DNA. A taxa dos níveis séricos indetectáveis de VHB DNA sustentados, medida vinte e quatro semanas após a 48ª semana de tratamento, é de aproximadamente 19% nos pacientes HbeAg negativos. O IFN alfa, devido à sua toxicidade, não deve ser usado em pacientes HbeAg negativos, uma vez que a tolerabilidade ao tratamento com nucleosídeos/nucleotídeos é melhor. A resposta sustentada, entretanto, pode ser atingida em 15% a 25% dos pacientes que depuram o HbsAg (MARCELLIN et al., 2009). Esses pacientes com boa resposta parecem ter risco reduzido de evolução para hepatocarcinoma e outras hepatopatias graves. O uso associado de PEG IFN alfa com ribavirina está indicado nas infecções mistas por VHB e VHC (DEUTSCH et al., 1997).

O PEG IFN alfa é administrado por intermédio de injeções subcutâneas. O tratamento deve perdurar por, pelo menos, doze meses; entretanto não está definido se o aumento da duração do tratamento aumenta a taxa de resposta sustentada. O IFN alfa provoca muitos efeitos colaterais, incluindo sintomatologia gripal, febre, mialgia, cefaleia, fadiga, leucopenia, trombocitopenia, alopecia, alterações do humor (irritabilidade, transtornos do sono, depressão), produção de autoanticorpos, como os antitireoidianos (DEUTSCH et al., 1997). O tratamento com IFN está contraindicado em pacientes com cirrose descompensada e pode precipitar aumento da atividade da hepatite e sua subsequente descompensação. O IFN alfa é seguro e pode ser eficaz para pacientes com cirrose compensada (PERILLO et al., 1990). O reconhecimento de que o VHB e o VIH têm ciclo de vida que usa a transcriptase reversa permitiu o uso de agentes nucleosídeos. Essas drogas têm sido usadas como tratamento de escolha, porque são mais toleradas pelo organismo do que o IFN e promovem supressão viral com melhor padrão histológico da hepatite. Podem ser usadas mesmo em pacientes com hepatopatia descompensada e são capazes de reduzir a evolução para o transplante hepático. O uso prolongado desses agentes pode desencadear resistência viral. A supressão rápida do VHB DNA é preditora de resposta virológica, sorológica, bioquímica e histológica (TAB. 1).

Tabela 1 - Agentes aprovados para o tratamento de Hepatite B crônica*

Parâmetros	PEG IFN alfa	Lamivudina	Adefovir	Entecavir	Telbivudina	Tenofovir
Via	Subcutânea	Oral	Oral	Oral	Oral	Oral
Dose	180 µg por semana	100 mg/dia ^{††}	10 mg/dia ^{††}	0.5 mg/dia ^{††} (1.0 se resistência a lamivudina)	600 mg/dia ^{††}	300 mg/dia ^{††}
Duração (semanas)	48	48 a ≥52	≥48	≥48	≥52	≥48
Tolerância	Sintomas gripais	Boa	Observar função renal	Boa	Boa	Observar função renal
Soroconversão HBe	27%	16%-21%	12%	21%	22%	21%
HBV DNA indetectável	25%-63%	60%-73%	51%-64%	67%-90%	60%-88%	80%-95%
Normalização da ALT	39%	41%-75%	48%-61%	68%	60%	77%
Perda do HBeAg	3%	<1%	0%	2%	<1%	3%
Resistência viral	Nenhuma	15%-30%	Mínima	Nenhuma ^{††}	6%	0%

Fonte: LOK e MCMAHON, 2007; DIENSTAG, 2008. Adaptado.

Nota: ALT, alanina aminotransferase; HBeAg, antígeno "e" secretado pelo vírus da Hepatite B; HBV, vírus da hepatite B; IFN, interferon alfa; NUC, nucleosídeo ou nucleotídeo; LSN, limite superior da normalidade.

* Todas as informações se referem ao período de um ano de observação.

† Necessidade de ajuste de dose de acordo com o clearance da creatinina.

‡ Nenhum; contudo, 7% se houver resistência prévia a lamivudina.

3.2 Hepatite pelo vírus C

3.2.1 Estrutura viral e patogênese

A detecção do anti-VHC (anticorpo contra o vírus da hepatite C), em 1989, e do RNAVHC (RNA do vírus da hepatite C), em 1990, possibilitaram grande expansão do conhecimento relacionado à hepatite C, que representa importante problema de saúde pública. O VHC infecta 175 milhões de pessoas em todo o mundo, número muito maior do que os infectados pelo VIH (WASLEY; GRITDAL; GALLAGHER, 2008).

O VHC pertence à família Flaviviridae, gênero *Hepacivirus*, diverso dos Flavivirus e Pestivirus, com genoma de RNA de fita simples, de polaridade positiva, com cerca de 9.400 nucleotídeos. Possui regiões não traduzidas (UTR – *untranslated region*) nas extremidades 5' e 3' do genoma viral que, acredita-se,

desempenhem importante papel no processo de replicação viral. Essas sequências conservadas, que contêm estruturas secundárias, são mais resistentes à digestão por ribonucleases (RNAses), e ideais para a detecção dos diferentes genótipos do VHC (WASLEY; GRITDAL; GALLAGHER, 2008). A região 5'UTR é a mais conservada no genoma do VHC, com identidade sequencial total de mais de 85%, refletindo sua importância funcional na tradução e replicação viral. A sequência 3'UTR é formada por região tipo específica (logo após o códon de terminação), uma fita de poli U, inúmeras repetições C (U)_n e uma região altamente conservada. Essa região conservada, denominada cauda 3'X, forma estrutura secundária com papel crítico no início da replicação viral, pela interação com proteínas celulares e virais. As variações de sequência nessa região podem estar envolvidas com diferenças na patogenicidade e sensibilidade do VHC ao INF (WASLEY; GRITDAL; GALLAGHER 2008).

A proteína do nucleocapsídeo, ou core, é o primeiro domínio expresso durante a síntese da poliproteína do VHC na membrana do retículo endoplasmático (RE). Não é glicosilada e mostrou-se o domínio mais conservado de toda a poliproteína entre diversas cepas de VHC. O processo de maturação da proteína core não é bem compreendido. O core maduro consiste em domínio hidrofílico maior na porção N-terminal com muitos resíduos básicos e um domínio hidrofóbico menor na porção C-terminal. O domínio hidrofóbico tende a se associar com lipídeos na membrana e é necessário para a estabilidade da proteína core. Desde que a proteína core é um componente estrutural do vírion VHC, considera-se que a proteína core madura é capaz de se agrupar espontaneamente para encapsular o RNA viral e interagir com glicoproteínas do envelope E1 e E2. A proteína core, independentemente de servir como componente estrutural do vírion VHC, possui efeito pleiotrópico sobre as funções celulares, que vão desde a transcrição, regulação de genes e apoptose, até a transformação celular, metabolismo lipídico e supressão imune. A modulação dessas funções celulares pela proteína core usualmente prossegue por sua ligação a componentes celulares específicos e provavelmente resulta na patogênese do VHC. A proteína core também influencia a regulação dos genes celulares. Shih e colaboradores (1995) relataram que a proteína core exibe atividade transsupressiva sobre a expressão de genes e a replicação do VHB em linhagem celular de hepatoma humano. Ray e colaboradores (1996) relataram que a proteína core induz esteatose hepática e carcinoma

hepatocelular em ratos transgênicos, corroborando estudos *in vitro*, segundo os quais ela pode cooperar com alguns oncogenes envolvidos na transformação celular.

a) Envelope: as principais proteínas do envelope viral são as glicoproteínas (gp) E1 (gp35) e E2 (gp70), que são liberadas da poliproteína precursora também por peptidases celulares e são altamente glicosiladas. As proteínas de envelope E1 e E2 foram bastante estudadas quanto à sua variabilidade e são os principais componentes das vacinas em desenvolvimento. O componente E2 contém, em sua extremidade amino, uma região de 34 aminoácidos que apresenta maior variabilidade dentro do VHC, conhecida como região hipervariável 1 (HVR1), com o aparecimento de variantes por mutação ao acaso e seleção dos mutantes capazes de escapar aos anticorpos neutralizantes (WEINER et al., 1991). A região HVR1 de E2 parece desempenhar papel fundamental na determinação do curso evolutivo da hepatite C. Os casos que se resolvem na fase aguda apresentam menor variabilidade dentro do mesmo paciente em relação àqueles casos que evoluem para a hepatite crônica. Esse fenômeno ocorre porque a pressão imunológica nos casos que se resolvem é maior e não permite o desenvolvimento de variantes virais diversas que constantemente escapariam da pressão imunológica ineficiente, que propiciaria o desenvolvimento da infecção crônica (WEINER et al., 1991).

b) Proteínas não estruturais: dentre as proteínas não estruturais, NS2, NS3, NS4 e NS5, ressaltam-se, sobretudo, NS3 e NS5. A proteína NS3 é das mais estudadas do genoma viral, talvez porque seja a primeira região do vírus a ser identificada. Tem peso molecular de 70 kDa e possui diversas funções biológicas, como protease, helicase e trinucleotidase. A proteína NS3 pode também estar envolvida em outros aspectos da infecção pelo VHC. Ela parece interagir com a proteína quinase A, que participa da transdução de sinais intracelulares e deve participar do mecanismo patogênico do VHC, principalmente com o desenvolvimento de carcinoma hepatocelular (BOROWSK et al., 1996). Na região NS5 são encontradas duas proteínas diferentes: NS5A (p56) e NS5B (p65). A susceptibilidade do VHC ao interferon parece depender da sequência da proteína NS5A. O genótipo 1 b do VHC possui uma região determinante de sensibilidade ao INF (ISDR – *interferon sensitivity determining region*), localizada na metade próxima à extremidade carboxila da região NS5A. O mecanismo que explicaria a ligação da proteína NS5A com a resposta ao INF se dá pela interação da proteína NS5A

diretamente com a PKR (induzida pelo INF) e representa a principal responsável pelo efeito antiviral do INF. A proteína NS5A de linhagens de VHC resistentes ao INF é capaz de romper a formação dos dímeros de PKR e resultar na repressão da sua função e inibição da fosforilação da subunidade α do fator 2 de iniciação de tradução (eIF2- α). Esse fator, quando não fosforilado, permanece ativo, e, conseqüentemente, permanece a síntese de proteínas e a replicação viral na célula. Outra função atribuída à NS5A é a capacidade de ativar promotores celulares, o que pode explicar alguns processos que envolvem o VHC, como a persistência da infecção, desenvolvimento de cirrose e carcinogênese. O potencial oncogênico e inibidor da apoptose da proteína NS5A parece ser importante não só para a manutenção da infecção viral persistente, como também da carcinogênese e resistência ao INF (GALE et al., 1999).

O ciclo de vida do VHC é de difícil determinação, uma vez que não há um sistema de cultura que permita o estudo direto de sua replicação. O modelo baseado em replicons de RNA mostrou que o VHC adentra na célula humana através de interação com um ou mais receptores celulares específicos, possivelmente moléculas como CD81 ou receptores de lipoproteína de baixa densidade (LDL). O complexo é internalizado dentro de um endossomo, após a ligação do vírus com o receptor de membrana. O RNA viral é liberado dentro do citoplasma celular, onde atua como RNA mensageiro, dirigindo a translação, independente de proteínas virais. As proteínas do core viral, assim como E1 e E2, são secretadas no lúmen do retículo endoplasmático, onde permanecem ligadas à membrana. O complexo de replicases, constituído por NS3, NS4A, NS4B NS5A e NS5B, forma grupos de redes membranosas, também derivadas do retículo endoplasmático celular. Esse complexo de replicases sintetiza novas cópias de RNA viral, sendo todo o conjunto genômico do VHC empacotado em novas partículas virais, secretadas para fora da célula (KOLYKHALOV et al., 1997). O VHC RNA foi identificado em chimpanzés infectados poucos dias após a exposição ao VHC, seguido em uma a quatro semanas após aumento das enzimas hepáticas. A máxima replicação viral ocorreu nas primeiras oito a doze semanas de infecção, seguida de decaimento da produção viral para níveis mais baixos e persistentes. Em alguns casos, o VHC RNA plasmático torna-se indetectável em poucos meses, assim permanecendo por tempo indeterminado, o que é chamado depuração viral. A viremia pode ser detectada no início da infecção, mas sua persistência não é observada por período superior a seis

meses. A viremia permanece detectável, entretanto, em 50% a 85% dos pacientes agudamente infectados (ALTER et al., 1992). A persistência da infecção pelo VHC é mais comum em pessoas negras do que brancas e em portadores do VIH do que em imunocompetentes (THOMAS et al., 2000). Os pacientes que desenvolvem sintomatologia (icterícia) têm menos chance de evoluírem com persistência da infecção, o que pode ter relação com resposta imune mais vigorosa. Não há definição, entretanto, sobre os mecanismos de persistência do VHC e seus determinantes genéticos (RAY; THOMAS, 2009). Chang e colaboradores (2001) mostraram que pessoas com infecção persistente apresentam resposta celular por linfócitos T CD4⁺ menor que a de linfócitos T CD8⁺ (CHANG et al., 2001). Alguns linfócitos T CD8⁺ específicos para o VHC são incapazes de produzirem INF γ e também expressam moléculas contrarregulatórias denominadas *programmed death 1* (PD-1), que contribuem para a incapacidade desses linfócitos de erradicarem a infecção. Os linfócitos T citotóxicos policlonais (LTC), presentes no sangue periférico e no fígado, estão associados com redução do VHC RNA circulante. Esses linfócitos específicos para o VHC podem ser encontrados em pessoas expostas a esse vírus, e que nunca tiveram anticorpos contra o VHC ou viremia. Os linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺ de memória de chimpanzés possuem importante papel na proteção contra a reinfeção pelo VHC. A proteção contra novas infecções parece associar-se com a rápida ativação da ação citolítica dos linfócitos T CD8⁺ do fígado, o que se relaciona com a rápida expansão dos linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺ de memória (RAY; THOMAS, 2009). A infecção pelo VHC provoca inflamação e esteatose hepática, e a consequência patológica mais importante de sua infecção persistente é o desenvolvimento de fibrose, que pode progredir para cirrose e hepatocarcinoma. Essas complicações são tardias e ocorrem em vinte anos ou mais após o início da infecção. A probabilidade de evolução para cirrose varia de 5% a 25% em vinte anos (TONG et al., 1995). A infecção pelo VHC raramente provoca sintomatologia, por isso é difícil avaliar a progressão da doença, de sua fase inicial até cirrose manifesta ou hepatopatia terminal. A fibrose hepática pode ser avaliada através de material coletado por biópsia. Poynard, Bedossa e Opolon (1997) observaram que a fibrose progride de forma linear. Em seu estudo, com 2.235 indivíduos, a taxa média/ano de progressão da fibrose foi de 0,133 “unidades de fibrose”. Alguns fatores aceleram a progressão da fibrose, como o uso do álcool. As biópsias hepáticas, entretanto, são

de difícil realização, sobretudo fora de centros especializados (POYNARD; BEDOSSA; OPOLON, 1997).

3.2.2 Epidemiologia e transmissão da doença

A soroprevalência global da infecção pelo HCV, baseada na detecção do anti-HCV, é estimada em torno de 3% da população mundial, o que corresponde a cerca de 170 milhões de pessoas infectadas cronicamente. Existem grandes variações geográficas, desde prevalências baixas, como 1,3% da população dos Estados Unidos, a até 15% de prevalência, como registrada no Egito (ARMSTRONG et al., 2006).

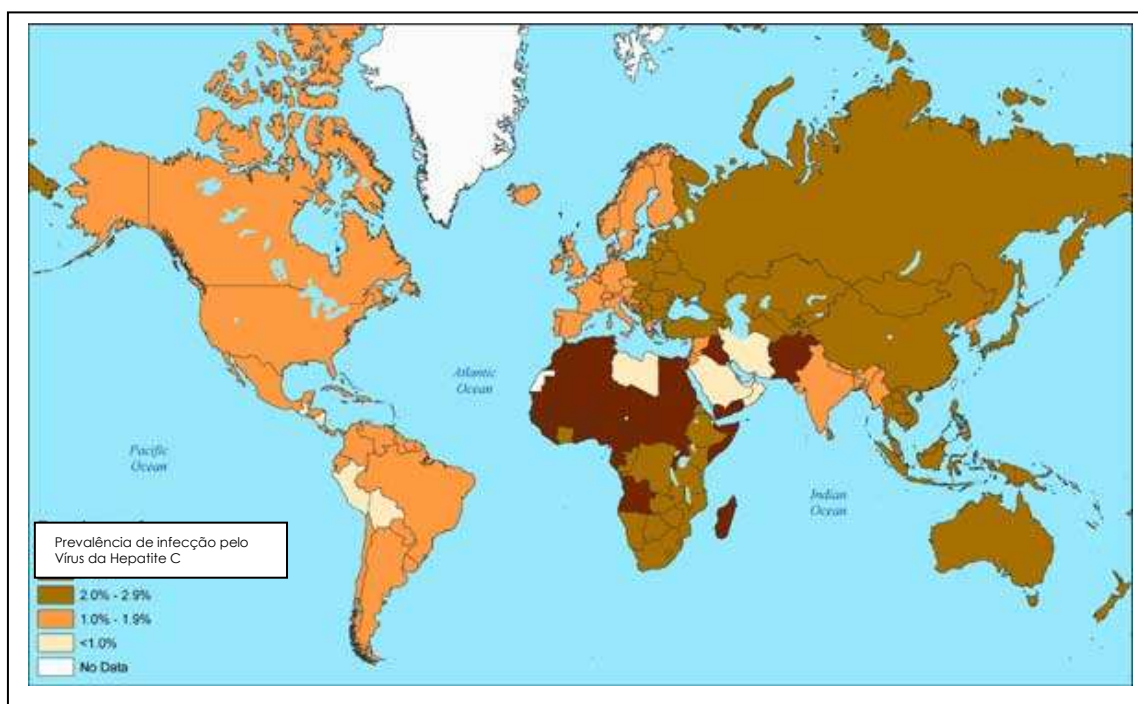


Figura 4: Distribuição geográfica da Hepatite C
Fonte: CENTER OF DISEASE CONTROL, 2010.

Nota: Tradução das legendas: 1) *Prevalence of Hepatitis C Virus Infection*: Prevalência da infecção pelo vírus da hepatite C; 2) *No data*: sem informação.

Mundialmente, observam-se três diferentes padrões epidemiológicos da infecção pelo HCV: a) exposição durante procedimentos relacionados à área da saúde, com pico de prevalência em pessoas mais velhas; b) exposição relacionada

ao uso de drogas intravenosas, que é o maior fator de risco para aquisição da doença, com pico de prevalência em pessoas de meia-idade; c) elevadas taxas de prevalência em áreas onde a infecção é comum e atinge todas as faixas etárias (WASLEY; ALTER, 2000).

Em função dos fatores que influenciam a diversidade viral, estimar o local de origem e o tempo de aparecimento do HCV por análise filogenética é tarefa difícil. A melhor estimativa é que o HCV foi originado na região oeste e subsaariana da África (SIMMONDS, 2001). A distribuição por todo o mundo parece coincidir com o aumento do comércio entre os povos e a migração populacional. A evolução do vírus gerou a distribuição geográfica dos genótipos. Assim, os genótipos 1, 2 e 3 são mais comuns na América do Norte e Europa, o genótipo 4 é mais comum no Oriente Médio, e os genótipos 5 e 6 são mais prevalentes no sudeste asiático (SIMMONDS, 2001).

A transmissão do HCV pode ser dividida entre percutânea (transfusão de sangue ou hemoderivados ou inoculação por agulha) e não percutânea (contato sexual e exposição perinatal) (PRATI, 2006).

No Japão, e posteriormente em países do sul e leste europeu, procedimentos relacionados aos cuidados com a saúde, particularmente o reuso de seringas contaminadas, alcançaram papel principal como agentes de dispersão viral (PRATI, 2006).

A transfusão de sangue e hemoderivados e a transmissão em usuários de drogas intravenosas são os fatores de risco melhor documentados para a transmissão do HCV. Após a introdução do rastreamento do anti-HCV em potenciais doadores de sangue, ocorreu rápida redução dos casos de HCV relacionados à transfusão sanguínea, que ainda pode ocorrer, mas em menos de 1 caso a cada dois milhões de unidades transfundidas (SCHREIBER et al., 1996).

O uso de drogas intravenosas é a principal forma de aquisição do HCV nos países onde essa prática é mais comum. A maioria dos usuários de drogas intravenosas passa a apresentar anti-HCV positivo em até seis meses após o início do uso intravenoso da droga, pelo uso compartilhado de agulhas e outros materiais utilizados para o uso da droga (SULKOWSKI; RAY; THOMAS, 2002).

A hemodiálise, utilizada cronicamente, também está associada com o aumento da incidência de infecção pelo HCV. A frequência de anti-HCV positivo em pacientes sob hemodiálise varia de 11,6% nos Estados Unidos a até 55% a 85% no

Jordão, Arábia Saudita e Irã (RAHNAVARDI; HOSSEINI MOGHADDAM; ALAVIAN, 2008). Ensaio sorológico com anti-HCV podem, ainda, subestimar a frequência da infecção pelo HCV nessa população relativamente imunocomprometida, e testes virológicos podem ser necessários para um diagnóstico mais acurado (RAHNAVARDI; HOSSEINI MOGHADDAM; ALAVIAN, 2008).

A transmissão também pode ocorrer de pacientes infectados pelo HCV para profissionais de saúde. Um estudo sorológico em uma unidade de emergência encontrou 18% de pacientes com anti-HCV positivos entre o total de pacientes atendidos (KELEN et al., 1992) Embora nem todas as potenciais vias de transmissão do HCV de pacientes para os profissionais de saúde estejam claras, os acidentes com agulhas contaminadas são os responsáveis pela grande maioria dos casos de transmissão. As taxas de soroconversão encontradas em estudos longitudinais de profissionais da área da saúde após inoculação percutânea de sangue de um paciente anti-HCV positivo variaram entre 0,3% e 4%, embora o risco dependa do tipo de agulha (oca ou sólida), do volume do inóculo, da profundidade da perfuração, de quanto tempo o material biológico do paciente positivo permaneceu na superfície da agulha até a ocorrência da perfuração, da viremia do paciente (DE CARLI; PURO; IPPOLITO, 2003). A adesão a todas as medidas de precaução universal é extremamente importante, visto que, até o momento, não existe nenhum tratamento efetivo para uso profilático após exposições de risco (DE CARLI; PURO; IPPOLITO, 2003).

Os modos de transmissão não percutânea do HCV incluem as práticas sexuais e a exposição durante o nascimento. As evidências disponíveis indicam que a transmissão percutânea ocorre, mas é pouco eficiente. Cerca de 10% a 20% dos pacientes com infecção pelo HCV relatam como único fator de risco a exposição sexual a um parceiro com infecção pelo HCV. Estudos soropidemiológicos mostram, contudo, que somente uma pequena proporção de indivíduos adquiriu o HCV através de contato sexual (DE CARLI; PURO; IPPOLITO 2003).

Um estudo prospectivo realizado entre casais monogâmicos discordantes que praticavam sexo anal e mantinham relações sexuais durante a menstruação não mostrou elevação da transmissão sexual do HCV para o parceiro soronegativo, após um período de dez anos de avaliação (VANDELLI et al., 2004). Entretanto muitos dos casos relatados de soroconversão nesse trabalho, atribuídos à via sexual,

podiam apresentar outras fontes de exposição, não relatadas ou desconhecidas (VANDELLI et al., 2004).

Comparado com a hepatite B, o risco de transmissão perinatal da infecção pelo HCV é baixo, variando de 5,1% a 6,7% em pacientes infectados apenas pelo HCV, e duas a três vezes maior nos pacientes coinfetados pelo HCV e o HIV (CONTE et al., 2000). Mulheres com carga viral mais elevada têm maiores chances de transmitir o HCV para seus filhos. O uso de terapia antirretroviral em mulheres coinfetadas pelo HIV e o HCV reduz o risco perinatal de transmissão tanto do HIV quanto do HCV (DEUTSCH et al., 1997). A via preferencial de parto permanece controversa, embora alguns autores recomendem cesáreas eletivas antes da ruptura das membranas (DEUTSCH et al., 1997).

A amamentação parece ser uma prática segura, embora existam poucos trabalhos a respeito do tema (KUMAR; SHAHUL, 1998).

A origem da infecção é desconhecida pelos pacientes em, pelo menos, 9% a 27% dos casos de HCV. A infecção pelo HCV pode ser adquirida também por tatuagem e introdução de *piercing* (reuso de equipamento), reuso de seringas ou outros equipamentos de uso intra-hospitalar.

3.2.3 Patogênese

São determinantes da persistência do HCV no organismo: a) mecanismos virais de evasão do sistema imune humano; b) indução inadequada da resposta imune inata; c) indução insuficiente ou manutenção de uma resposta imune adaptativa; d) produção de quasiespécies virais; e) indução de tolerância imunológica. Em 55% a 85% das infecções agudas pelo HCV, o resultado da adaptação do hospedeiro com o vírus é a incapacidade do clearance viral pelo não desenvolvimento de anticorpos contra as várias proteínas virais. Na minoria dos pacientes na qual a infecção é resolvida, ocorre uma produção precoce e multiespecífica de linfócitos T CD4+, com predomínio de linfócitos T helper CD4+ (Th1) no sangue periférico, muitos dos quais são produtores de interferon α . Essa resposta protetora é detectada por até dezoito a vinte anos após a infecção aguda na maioria dos pacientes que se recuperaram e se mostram assintomáticos, mas em

apenas uma minoria dos pacientes com hepatite C crônica. Embora a resposta imune seja essencial para prevenir a persistência viral, nos casos em que não ocorre clareamento viral, a resposta imune leva à destruição de hepatócitos e fibrose hepática (O`LEARY; DAVIS, 2010).

Em pacientes cronicamente infectados pelo VHC, sabe-se que a destruição hepática é imunomediada. A maioria dos pacientes com infecção pelo HCV apresenta resposta imune variada que, embora não seja suficiente para a erradicação do vírus, parece regular a intensidade da infecção e evita o desenvolvimento de hepatite colestática fibrosante. A resposta imune do organismo humano contra o HCV não é completamente compreendida, uma vez que os modelos animais não são disponíveis, e também a maioria dos estudos em humanos descreve as alterações do sangue periférico e não as alterações relacionadas à imunidade no fígado.

3.2.4 Manifestações clínicas

Cerca de 20% das hepatites agudas registradas nos Estados Unidos, em 2006, se deviam à infecção pelo VHC (WASLEY; GRYTDAL; GALLAGHER, 2008). As formas agudas da hepatite C são, em sua maioria, assintomáticas. A icterícia é observada em cerca de 10% dos pacientes com infecção aguda pelo HCV, enquanto 20% a 30% dos pacientes apresentam sintomas inespecíficos, tais como fadiga, náuseas e vômitos. O HCV RNA torna-se detectável em até duas a três semanas após a exposição de risco, e a soroconversão do anti-HCV ocorre entre quinze dias a até três meses após o contato. O pico das aminotransferases no sangue ocorre cerca de um mês após a exposição, podendo ser superior a 1.000 UI/L em até 20% dos casos, e segue um padrão flutuante nos primeiros meses seguintes. Nos pacientes que apresentam icterícia, a bilirrubina total encontra-se, geralmente, em valores inferiores a 12 mg/dL. A icterícia se resolve, na maioria dos casos, no intervalo de um mês. A hepatite fulminante é rara, sendo mais comum em etilistas, e nos pacientes coinfectados pelo HBV e pelo HIV (O`LEARY; DAVIS, 2010).

A maioria dos pacientes com hepatite C crônica é assintomática até estágios avançados de fibrose hepática. Mas pacientes com hepatite C crônica tem maior

propensão a apresentarem fadiga ou depressão do que pessoas da mesma idade sem a doença, em condições socioeconômicas semelhantes (YOUNOSSI; KALLMAN; KINCAID, 2007). Outros sintomas menos comuns podem ser artralgia, parestesia, mialgia, náusea, anorexia, dificuldade de concentração e síndrome seca. A gravidade desses sintomas não se relaciona com o grau de doença hepática (YOUNOSSI; KALLMAN; KINCAID, 2007).

Os pacientes com hepatite C crônica podem apresentar condições extra-hepáticas, tais como crioglobulinemia do tipo 2 ou 3, tireoidite autoimune, diabetes mellitus, linfoma não Hodgkin de células B, líquen plano, porfiria cutânea tarda e gamopatias monoclonais (YOUNOSSI; KALLMAN; KINCAID, 2007).

3.2.5 Diagnóstico Laboratorial

O diagnóstico laboratorial baseia-se, fundamentalmente, na detecção de anticorpos que se ligam em polipeptídeos recombinantes do VHC. Existem várias gerações de ensaios imunoenzimáticos (EIA) que quantificam a presença de anticorpos dirigidos contra sequências de NS4, do core, de NS3, e NS5. A sensibilidade dos imunoenaios de terceira geração é de 97% e pode detectar anticorpos no sangue de indivíduos infectados em até seis a oito semanas após a sua exposição ao VHC. Esses ensaios medem a presença do VHC, e não a resposta imune (RAY; THOMAS, 2009). Os testes confirmatórios são realizados após a detecção de um resultado de EIA positivo. Estão licenciados tanto pelo FDA quanto pela ANVISA os ensaios *immunoblot* recombinante (RIBA), como teste complementar ao EIA. O RIBA identifica antígenos específicos, aos quais os anticorpos reagem nos testes EIA. O resultado dos RIBA pode ser positivo (pelo menos dois antígenos), indeterminado (presença de um antígeno) ou negativo. A infecção pelo VHC é firmada se os EIA e RIBA para esse vírus forem positivos (BUFFET et al., 1994). O EIA tem elevada sensibilidade, e seu uso inicial é feito para rastreamento da infecção pelo VHC. A detecção direta do VHC RNA no plasma pode ser feita por técnicas variadas, como a reação em cadeia da polimerase por transcrição reversa (RT-PCR), reação em cadeia da polimerase em tempo real (real

time PCR) e *branched* DNA (bDNA). Alguns testes foram aprovados para detecção do vírus, e outros para sua quantificação (RAY; THOMAS, 2009).

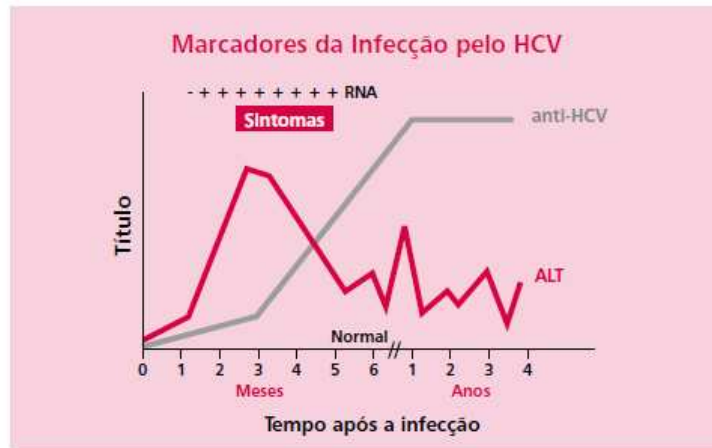


Figura 5: Marcadores de Infecção pelo HCV
Fonte: MINISTÉRIODA SAÚDE, 2008.

A determinação do genótipo do VHC é útil para prever a resposta ao tratamento. Os ensaios disponíveis são baseados na detecção direta de sequência 5' UTR, através de hibridização por sondas (STUYVER et al., 1996). Já a biópsia hepática é o método que permite definir o estágio da lesão hepática provocada pela infecção pelo VHC. Ela permite, ainda, diferenciar outras causas geradoras do dano hepático, como uso de álcool ou hemocromatose. A biópsia permite identificar: a) presença de necrose periportal (*piecimeal necrosis*), b) dano no parênquima hepático, c) inflamação periportal, d) fibrose (GOODMAN; ISHAK, 1995). A extensão da fibrose é o dado mais importante. Existem diversos sistemas para classificação da gravidade da hepatopatia pelos achados de biópsia hepática (TAB. 2) (BEDOSSA; POYNARD, 1996).

Tabela 2: Comparação entre os sistemas de graduação de fibrose hepática em biópsias hepáticas de pacientes infectados pelo VHC, e entre os métodos invasivos e não invasivos

Achados histológicos	Biópsia Hepática			Métodos não invasivos	
	HAI modificada	METAVIR	Knodell	Fibroscan	Fibrotest
Ausência de fibrose	0	0	0		<0.21
Expansão de alguns espaços-porta	1	1	1		
Expansão da maioria dos espaços-porta	2	1	1	<7.1	0.27-0.31
Expansão da maioria dos espaços porta e presença de poucas pontes de fibrose entre os espaços portais	3	2		7.1-9.4	0.48-0.58
Expansão da maioria dos espaços porta e acentuada fibrose periportal	4	3	3	9.5-12.4	0.58-0.72
Acentuada fibrose periportal e raros nódulos	5	3			
Cirrose	6	4	4	12.5	>0.74

ISHAK et al., 1995, e KNODELL et al., 1981.

Devido às limitações da biópsia hepática, existe especial interesse no desenvolvimento de técnicas não invasivas. As enzimas hepáticas, por serem de fácil obtenção, foram amplamente estudadas como alternativa à biópsia hepática. Estudos longitudinais mostraram que a elevação de TGO e TGP possui relação com a piora histológica da hepatopatia. Na maioria das vezes, entretanto, esses testes não foram suficientemente sensíveis ou específicos para orientarem decisões médicas quanto ao início do tratamento (MATHURIN et al., 1998). Os métodos de imagem, como ultrassonografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética, são úteis na detecção de hepatopatia. Podem-se identificar, por intermédio dessas técnicas, nódulos hepáticos, ascite, esplenomegalia, varizes intraabdominais e carcinoma hepatocelular. Essas técnicas são úteis na abordagem de portadores de doença estabelecida, entretanto não o são em estágios iniciais de hepatite. A elastografia transiente (Fibroscan) tem sido proposta como método não

invasivo para diagnóstico de hepatopatia em paciente com hepatite C crônica. Esse método, baseado na premissa de que a fibrose hepática aumenta a rigidez do fígado, pode discriminar graus de fibrose 0 e 1, da classificação de Metavir, e até estágios de maior significado clínico (Metavir 2 a 4), e é muito sensível na detecção de cirrose (CASTERA et al., 2005).

Quadro 4: Classificação de METAVIR

Atividade Histológica	Atividade Histológica	Fibrose	Fibrose
A0	Ausente	F0	Ausente
A1	Atividade leve	F1	Fibrose portal sem septos
A2	Atividade moderada	F2	Fibrose portal com raros septos
A3	Atividade intensa	F3	Numerosos septos sem cirrose
		F4	Cirrose

Fonte: RAY e THOMAS, 2009.

A biópsia hepática ainda é método de escolha para diagnóstico de alguns pacientes, embora as técnicas não invasivas possam ser utilizadas de modo exclusivo, ou associadas à biópsia. A biópsia, por exemplo, não é procedimento de valor em pacientes com contraindicação para o tratamento. Nesses pacientes, as técnicas não invasivas têm valor para afastar carcinoma hepatocelular (CASTERA et al., 2005).

Todos os indivíduos com hepatite C com fibrose periportal ou cirrose devem ser regularmente avaliados quanto à presença de carcinoma hepatocelular. É indicada a monitorização seriada por intermédio da medição de alfa-fetoproteína (AFP), embora não seja método sensível ou específico para esse fim. A repetição seriada de ultrassonografia abdominal a cada seis ou doze meses é o método de escolha para essa avaliação (CASTERA et al., 2005).

3.2.6 Tratamento e prevenção

O INF- α já era aprovado para tratamento da hepatite crônica antes mesmo da identificação do VHC, quando a doença era denominada hepatite não-A não-B. Desde então, muitos progressos ocorreram em relação à terapêutica da hepatite C, como o uso de INF peguilado, associado ao uso de análogos da guanosina, como a ribavirina. O tratamento padrão-ouro atual constitui-se na administração de INF peguilado associado à ribavirina, que alcança resposta virológica sustentada (RVS), com erradicação do VHC em 42% a 52%; e 70% a 80%, dos pacientes com genótipo 1; e 2 ou 3, respectivamente (FRIED et al., 2002).

Recentemente, com a elucidação do mecanismo de replicação do VHC, foram desenvolvidos inibidores de protease e polimerase, que parecem melhorar as taxas de RVS. O objetivo primário do tratamento da infecção pelo VHC é sua erradicação. Isto evita o desenvolvimento de hepatopatia e hepatocarcinoma. A RVS, ou seja, a ausência de detecção do VHC em sangue periférico, vinte e quatro semanas após o término da terapia, é excelente marcador de resolução da infecção por esse vírus. Soriano e colaboradores (2004), dentre outros autores, em acompanhamento de pacientes tratados para infecção por VHC que evoluíram com RVS, apresentaram taxa de recorrência ou nova infecção de apenas 0,1% ao ano, após média de três anos e meio de acompanhamento. A RVS também se associa com redução de sinais de inflamação hepática e regressão da fibrose. O risco de evolução para hepatocarcinoma é reduzido, mas não é eliminado, o que faz com que o acompanhamento desses pacientes por intermédio da ultrassonografia e alfa-fetoproteína seja mantido (BRUNO et al., 2007). A RVS representa o principal objetivo do tratamento, entretanto outros indicadores de resposta terapêutica podem ajudar a guiar e refinar o tratamento. A rápida resposta virológica (RVR), que é a ausência de VHC RNA detectável no soro do paciente após as quatro semanas iniciais do tratamento, identifica os pacientes com melhor resposta ao tratamento, e associa-se com evolução para RVS em 80% a 90% dos pacientes com genótipo 1, 2 e 3 (POORDAD; REDDY; MARTIN, 2008). A resposta virológica precoce (RVP), definida como a queda maior que 2-log na carga viral doze semanas após o início da terapia, é necessária para a avaliação da continuação do tratamento, uma vez que, em sua ausência, ocorre falha do tratamento em até 98% dos casos. A RVP pode ser subdividida em: a) completa (RVPc), quando o VHC RNA é indetectável no soro

dos pacientes com doze semanas de tratamento; b) parcial (RVPp), quando ocorre redução superior a 2-log na carga viral quando comparada à carga basal com doze semanas de tratamento (DAVIS, 2002). A resposta ao final do tratamento (RFT) é definida como a ausência de VHC RNA sérico ao final do tratamento (vinte e quatro semanas para o genótipo 2 ou 3, e quarenta e oito semanas para o genótipo 1), e sua ausência é considerada não resposta ao tratamento (BRUNO et al., 2007).

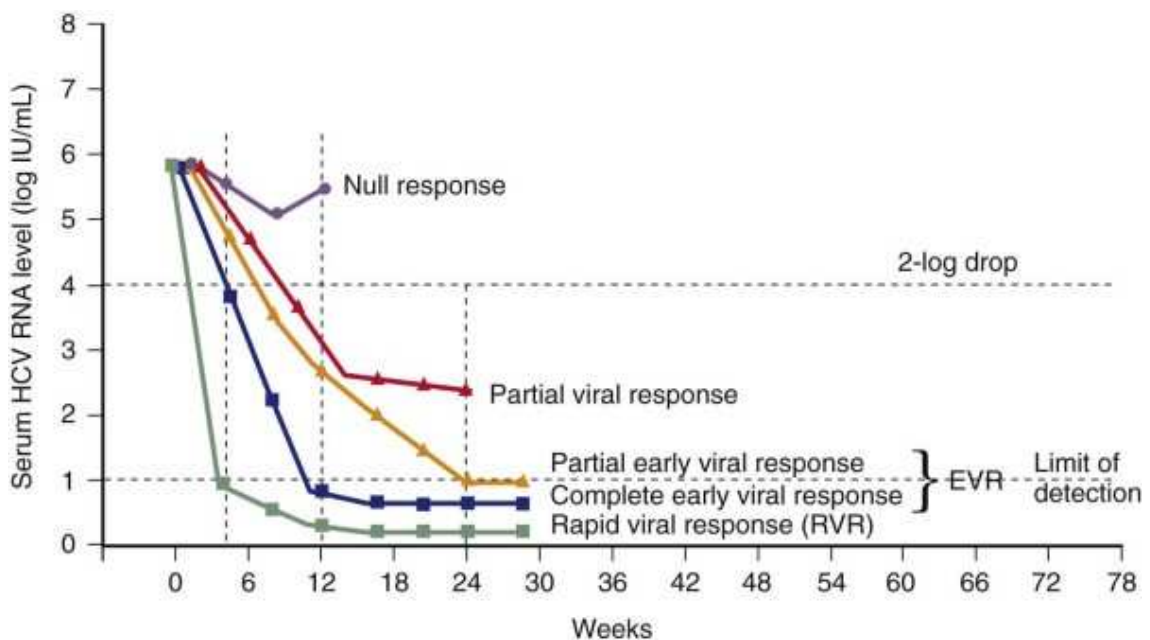


Figura 6: Objetivos do tratamento da hepatite C

Fonte: O'LEARY; DAVIS, 2010.

Tradução:

Null response: ausência de resposta;

Partial viral response: resposta virológica parcial;

Partial early viral response: resposta virológica precoce parcial;

Complete early viral response: resposta virológica precoce completa;

Rapid viral response: resposta virológica rápida;

Limit of detection: limite de detecção; *Serum HCV RNA level*: nível sérico de HCV RNA.

A terapêutica baseada no uso do INF permanece como a base da terapia antiviral no tratamento de infecções pelo VHC. Os INF são glicoproteínas naturalmente presentes no organismo humano, com ampla atividade antiviral, antiproliferativa e com efeitos imunomodulatórios. Os INF peguados consistem em moléculas de INF ligadas a moléculas de polietilenoglicol (PEG), de tamanhos variados. A meia-vida do INF é maior quanto maior é a molécula, o que permite a posologia semanal. Estão licenciados atualmente para uso dois tipos de INF, caracterizados como INF peguado alfa-2 a, de 40 kDa, usado em dose fixa de 180

mcg por semana; e INF peguado alfa-2 b, de 12 kDa, para ser administrado em dose de 1,5 mcg/kg por semana. Os INF peguados substituíram o convencional, devido ao aumento significativo que ambos proporcionam, em relação ao convencional, na RVS.

A ribavirina é um análogo de guanossina, com atividade contra o DNA e RNA virais. Observa-se aumento da RTP quando é usada associada ao INF, com redução das taxas de falência terapêutica. Seus efeitos sinérgicos sobre o INF decorrem de: a) alterações de citocinas, com alteração do padrão da resposta imune de Th2 para Th1; b) depleção da guanossina trifosfato intracelular e inibição da enzima desidrogenase inosina monofosfato (IMDDH); c) inibição da RNA polimerase do VHC RNA; e d) indução de replicação mutagênica letal do VHC RNA. A ribavirina é, em geral, bem tolerada, embora possa, eventualmente, associar-se com a anemia hemolítica. A dose administrada é baseada no peso do paciente, e a hemoglobina deve ser monitorada durante todo o tratamento. A ribavirina deve ser usada com cautela nos pacientes com doença cardiopulmonar prévia, que podem não tolerar a queda da hemoglobina. A ribavirina é teratogênica e não deve ser usada durante a gestação, e novas gestações devem ser evitadas por até seis meses após o final de sua administração. A dose deve ser ajustada de acordo com a função renal, e não é removida com hemodiálise.

A redução da incidência da infecção pelo VHC associa-se com menor exposição das pessoas ao sangue contaminado. A diminuição da incidência de infecção pelo VHC pós-transfusional deve-se ao rastreamento da infecção nos doadores, realizado no ato da doação sanguínea. O impacto da transmissão intra-hospitalar do VHC, embora seja mais difícil de ser medido, pode ser diminuído, sobretudo nos países em desenvolvimento, através da ampla adesão às medidas de precaução universal. Os programas de redução de danos entre usuários de drogas intravenosas parecem capazes de reduzir a transmissão entre eles do VHC.

A obtenção de vacina contra o VHC é dificultada por sua genética complexa, sua ampla diversidade antigênica e pela ausência de resposta imunológica após suas infecções. Parece existir, contudo, imunidade adquirida, com proteção contra a infecção pelo VHC de forma persistente, em chimpanzés e em humanos. Lanford e colaboradores mostraram que existe proteção contra infecção por VHC de diferentes genótipos (BRUNO et al., 2007). Observa-se que usuários de drogas intravenosas que se recuperaram de infecções iniciais pelo VHC tinham menor índice de viremia

e, quando a viremia ocorria, era baixa e depurava-se espontaneamente. Esses dados sugerem que a vacina contra a hepatite C deve ser capaz de prevenir a persistência viral e as consequências patológicas da infecção pelo VHC (BRUNO et al., 2007).

3.3 Programa Nacional de Hepatites Virais

O Sistema Único de Saúde (SUS) procura responder ao desafio representado pelas hepatites virais por intermédio de ações realizadas desde 2002, quando foi publicada a Portaria Ministerial 263, de 5 de fevereiro (BRASIL, 2011a), substituída pela Portaria Ministerial 2.080, de 31 de outubro de 2003 (BRASIL, 2011b), da Secretaria de Vigilância em Saúde – SVS, instituindo o Programa Nacional para a Prevenção e o Controle das Hepatites Virais (PNHV), que articula todas as ações nesse sentido entre o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde dos Estados, Municípios e Distrito Federal. São publicadas Portarias que especificam procedimentos, medicamentos e imunobiológicos usados na atenção às hepatites virais, assim como os instrumentos para seu financiamento. Os objetivos do PNHV são: desenvolver ações de promoção de saúde, prevenção, diagnóstico, vigilância epidemiológica e sanitária, acompanhamento e tratamento dos portadores de hepatites virais; ampliar o acesso, incrementar a qualidade e a capacidade instalada dos serviços de saúde em todos os seus níveis de complexidade, bem como de centros de referência para o tratamento; organizar, regular, acompanhar e avaliar o conjunto dessas ações de saúde para o efetivo controle das hepatites virais, a partir de cinco componentes/áreas: gestão, prevenção, vigilância epidemiológica, assistência e articulação com a sociedade civil organizada (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

Nível	Unidades	Competências
Atenção Básica	CTA`s Unidade Básica de Saúde PSF	- Promoção da saúde - Prevenção - Triagem sorológica - Exames confirmatórios - Acompanhamento de pacientes assintomáticos
Nível secundário	Centro de Referência I (CR I)	- Exames confirmatórios - Biópsia hepática (local ou referenciada) - Definição da necessidade de tratamento - Tratamento - Acompanhamento de pacientes sintomáticos sem indicação de tratamento
	Centro de Referência II (CR II)	- Todas as atividades descritas para o CR I - Protocolos de pesquisa - Acompanhamento de pacientes em situações especiais (falha terapêutica, coinfeção com HIV, etc.)

Fonte: MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002.

Em 2002, foi avaliada a assistência às hepatites virais no Brasil, base para o planejamento do PNHV. O objetivo geral era o de avaliar a assistência aos pacientes com hepatites virais no Brasil, a fim de identificar os ambulatórios públicos que prestavam assistência aos portadores de hepatites virais; avaliar a infraestrutura básica desses ambulatórios; avaliar a necessidade de aumento da oferta de serviços de acordo com a demanda encontrada; identificar os laboratórios públicos que realizavam exames sorológicos ou de biologia molecular para hepatites virais; avaliar a implementação das ações da Portaria 639/00 (BRASIL, 2011c), que instituiu o tratamento da hepatite C crônica em junho de 2000, e as dificuldades para sua implementação; avaliar a oferta de exames sorológicos para hepatites virais, biópsia hepática e transplante hepático e as dificuldades para sua realização; avaliar a situação da assistência aos portadores de hepatites virais nos diferentes estados do Brasil e propor soluções e cronograma de ações a serem implantados pelo Ministério da Saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002).

A identificação inicial desses ambulatórios e laboratórios incluiu: serviços universitários; serviços indicados pelas secretarias estaduais de saúde (SES) e secretarias municipais de saúde (SMS) em resposta ao ofício enviado pelo PNHV;

serviços indicados por especialistas de referência em hepatologia e infectologia; ambulatórios de infectologia cadastrados na Coordenação Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis e imunodeficiência humana adquirida (DST/AIDS); laboratórios centrais (LACEN); laboratórios que compõem a rede de biologia molecular e citometria de fluxo da Coordenação Nacional de DST/AIDS.

Na rede pública, foram identificados 148 ambulatórios públicos, dentre os quais consta o do HEM. Destes, 75 (50,3%) foram eliminados antes da análise final, sobretudo por não terem respondido ao questionário inicial da sondagem ou por não prestarem atendimento aos pacientes com hepatites virais. Entre os ambulatórios avaliados, 80,6% funcionavam há mais de cinco anos, e 9,7% no máximo há dois anos. A maioria dos serviços (77,8%) funcionava em dois turnos por semana, e 9,7% todos os dias da semana. A média de horas de funcionamento era de 8,7 (+/- 5,4) por semana. Observou-se que os recursos humanos apresentavam a seguinte distribuição: 54 serviços (73,9%) possuíam hepatologistas, 47 (64,4%) infectologistas, 38 (52,1%) clínicos e 25 (34,2%) pediatras; dois ambulatórios não possuíam hepatologistas ou infectologistas, e 31 (42,5%) apenas dois especialistas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002).

A maioria dos ambulatórios concentrava-se no Sudeste e Sul do país, sobretudo, no estado de São Paulo (24% dos ambulatórios) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002).

O maior número de novas consultas era de portadores de Hepatite B. Não foram discriminados os ambulatórios responsáveis pelo maior número de atendimentos e nem suas localizações (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002).

Os marcadores sorológicos mais importantes para o diagnóstico e o acompanhamento das hepatites virais estavam disponíveis na maioria dos serviços, mas nenhum disponibilizava todos os marcadores virais. Entre os serviços avaliados, 43 (58,9%) tinham acesso ao exame VHC RNA e genotipagem do VHC, 38 (52,1%) ao VHB DNA, 34% a 46,6% possuíam todos os exames de biologia molecular para hepatites virais, e 32,9% não ofereciam nenhum exame (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002).

A maioria dos serviços (94,5%) afirmava realizar biópsia hepática em seus serviços e um terço (34,7%) afirmava não ter acesso ao transplante hepático (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002).

O fornecimento de algum tipo de medicamento para o tratamento de hepatites virais foi relatado por 50 unidades (68,5%). O tratamento para hepatite B (considerando-se o uso de INF convencional e de lamivudina) estava disponível em 41 unidades (56,1%). O tratamento para a hepatite C, considerando-se o uso de INF convencional e ribavirina, estava disponível em 48 unidades (65,7%) e com INF peguilado e ribavirina em 14 unidades (19,2%). O tratamento não estava disponível em 18 unidades (24,7%) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002).

As principais dificuldades apontadas pelos serviços para seu funcionamento foram: falta de *kits* de sorologia, necessidade de autorização para realização externa das sorologias, realização do exame em laboratório sem estrutura/equipamentos, falta de normatização para a oferta de exame (no caso do VHC RNA), falta de leito para internação dos pacientes para realização de exames (no caso das biópsias), falta de pessoal treinado para auxiliar procedimento, dificuldade no acesso às medicações, burocracia. Os exames de biologia molecular eram deficitários em disponibilidade e quantidade. A oferta de consultas médicas e de outros exames complementares foi considerada satisfatória pelo órgão governamental que publicou a análise, assim como a oferta de medicamentos (referindo-se a INF convencional e ribavirina). Não foi avaliada a oferta de INF peguilado e lamivudina (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002).

O PNHV foi criado a partir dessa avaliação e editado pelo Ministério da Saúde em 2005. Constou da edição de um manual e buscou consolidar o atendimento público aos usuários sob risco de terem adquirido hepatites virais ou aos portadores já identificados (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005).

Em 2008, a Secretaria de Vigilância em Saúde, por intermédio do PNHV, desenvolveu a terceira edição do manual *Hepatites Virais: o Brasil está atento*, com o objetivo de capacitar gestores e profissionais de saúde para o diagnóstico e tratamento das hepatites virais. Tal cartilha já vinha sendo publicada desde 2002, com segunda edição datada de 2005.

Nessa cartilha de 2008, são estabelecidos fluxogramas de investigação laboratorial para as hepatites virais A, B, C, D e E.

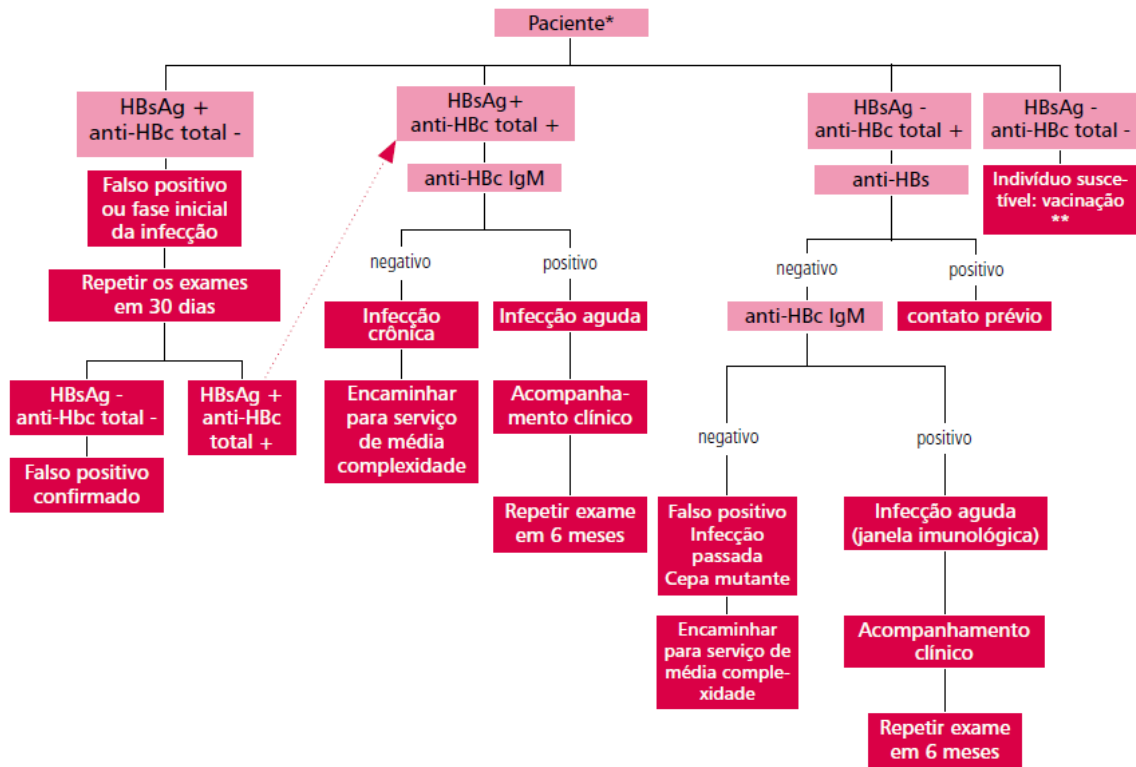


Figura 7: Fluxograma de investigação laboratorial da hepatite B
Fonte: MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008.

Nota*: O acompanhamento clínico de pacientes com hepatite aguda deve compreender consultas médicas quinzenais no primeiro mês e consultas mensais até a resolução do quadro.
**: As indicações de vacinação contra hepatite B deverão contemplar as normas do Programa Nacional de Imunizações.

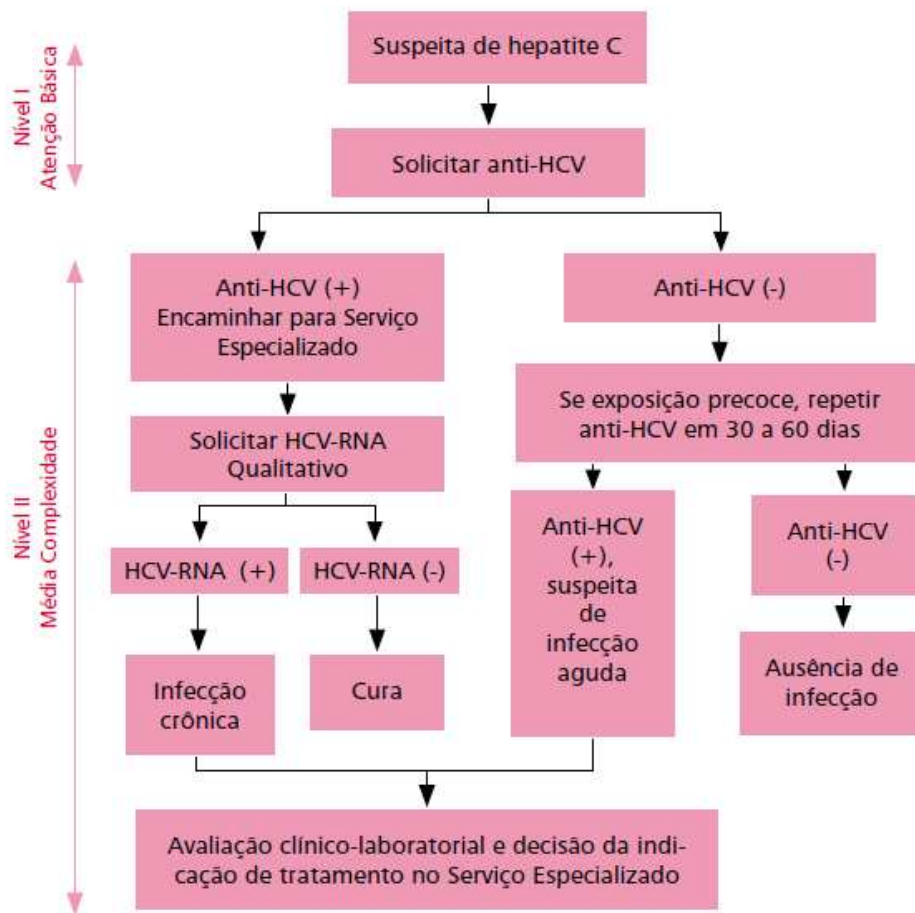


Figura 8: Fluxograma de investigação laboratorial da hepatite C
Fonte: MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008.

Sobre os exames de biologia molecular, o manual de 2008 indicava seu uso nas seguintes situações:

a) Hepatite B:

- suspeita de cepas com mutações pré-core do HBV, mediante pressão imunológica;

- suspeita de cepas com mutações YMDD, no curso da terapia antiviral;

- monitoramento terapêutico.

b) Hepatite C:

- diagnóstico: inicial; de acidente ocupacional; de transmissão vertical do vírus C; em imunossuprimidos;

- tratamento: monitoramento terapêutico (exame qualitativo e quantitativo); avaliação de resposta virológica sustentada da hepatite crônica pelo vírus C, após seis meses do final do tratamento.

Em setembro de 2009, o PNHV passou a integrar o Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais, da Secretaria de Vigilância em Saúde, do Ministério da Saúde brasileiro. Em 2010, o Ministério da Saúde publicou a primeira edição do *Boletim Epidemiológico das Hepatites Virais no Brasil*. Nessa publicação, apresentam-se análises descritivas dos casos de hepatites virais notificados e confirmados no Brasil, obtidos no SINAN. Desde 1996, as hepatites virais foram incluídas na Lista de Doenças de Notificação Compulsória. A partir dessa data, a coleta de dados sobre a ocorrência dessas doenças passou a compor as ações de vigilância epidemiológica.

Em julho de 2010 foi publicado o primeiro *Boletim Epidemiológico das Hepatites Virais*, pelo PNHV e pelo MS (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

Foram considerados casos confirmados de Hepatite B aqueles em que o indivíduo preenchesse as condições de caso suspeito e que apresentasse um ou mais marcadores sorológicos reagentes ou exame de biologia molecular para hepatite B conforme listado: HBsAg reagente; Anti-HBc IgM reagente; HBeAg reagente; DNA do VHB (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

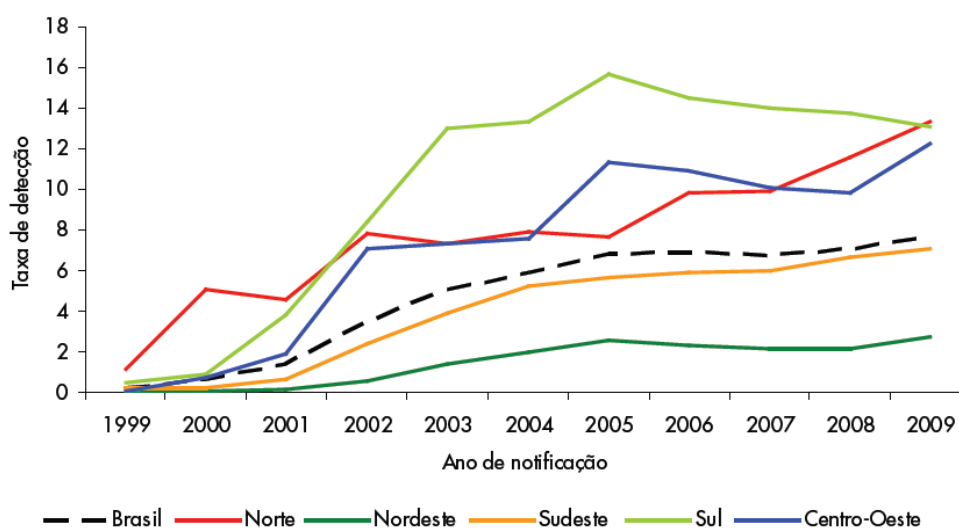


Gráfico 1 – Taxa de detecção de hepatite B (por 100.000 hab.) segundo região de residência por ano de notificação. Brasil, 1999 a 2009
Fonte: MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010.

Observa-se, no Gráfico 1, que a maior parte dos casos de hepatite B foi detectada nos estados do Sul do país. A região Sudeste, de especial interesse neste

trabalho, apresenta taxa de detecção variável, entre 6 a 7 casos a cada 100.000 habitantes.

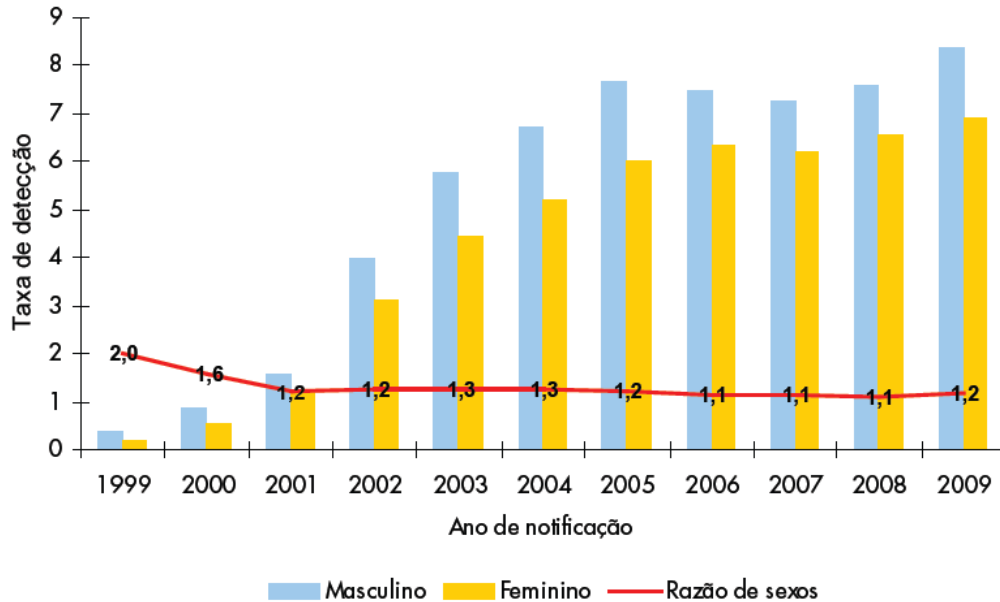


Gráfico 2 – Taxa de detecção de hepatite B (por 100.000 hab.) segundo sexo por ano de notificação e razão de sexos. Brasil, 1999 a 2009
Fonte: MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010.

A hepatite B ocorre de modo mais frequente nos homens, embora as taxas de detecção venham crescendo em ambos os sexos.

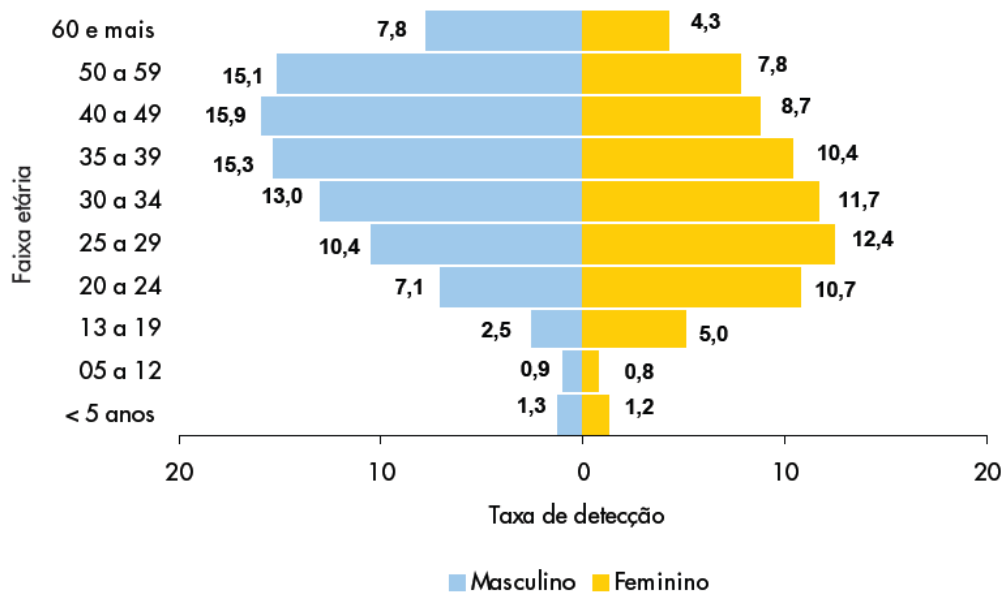


Gráfico 3 – Taxa de detecção de hepatite B (por 100.000 hab.) segundo faixa etária e sexo. Brasil, 2009
Fonte: MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010.

A hepatite B é adquirida, com mais frequência, entre os adultos jovens, o que sugere que o principal mecanismo de infecção seja o contato sexual.

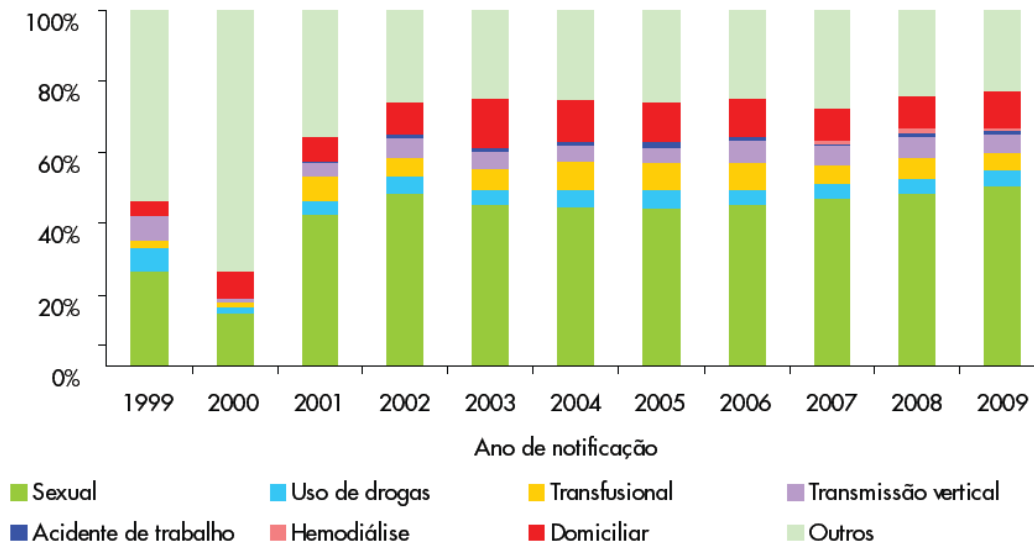


Gráfico 4 – Distribuição percentual dos casos de hepatite B segundo provável fonte/mecanismo de infecção por ano de notificação. Brasil, 1999 a 2009
Fonte: MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010.

Segundo o *Boletim epidemiológico de hepatites virais* (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010), o contato sexual é a forma mais comum de aquisição da doença sendo, também, importante fonte de contágio para a hepatite B.

Em relação à hepatite C, foi considerado caso confirmado aquele em que o indivíduo preenchesse as condições de caso suspeito e que apresentasse anti-HCV reagente e HCV-RNA detectável.

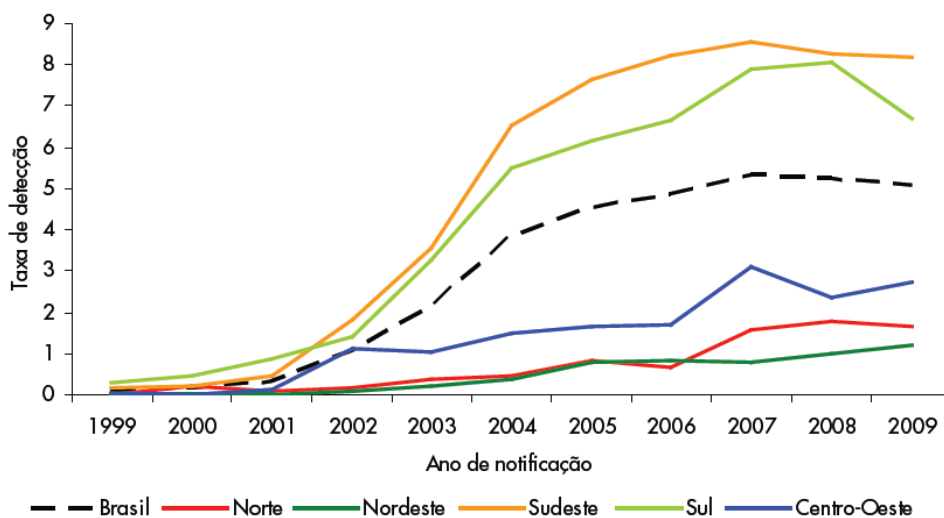


Gráfico 5 – Taxa de detecção de hepatite C (por 100.000 hab.) segundo região de residência por ano de notificação. Brasil, 1999 a 2009
Fonte: MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010.

Observa-se o aumento da taxa de detecção da hepatite C em todas as regiões do país. O maior aumento da taxa de detecção ocorreu na região Sudeste, onde se encontram 8 a 9 casos por 100.000 habitantes.

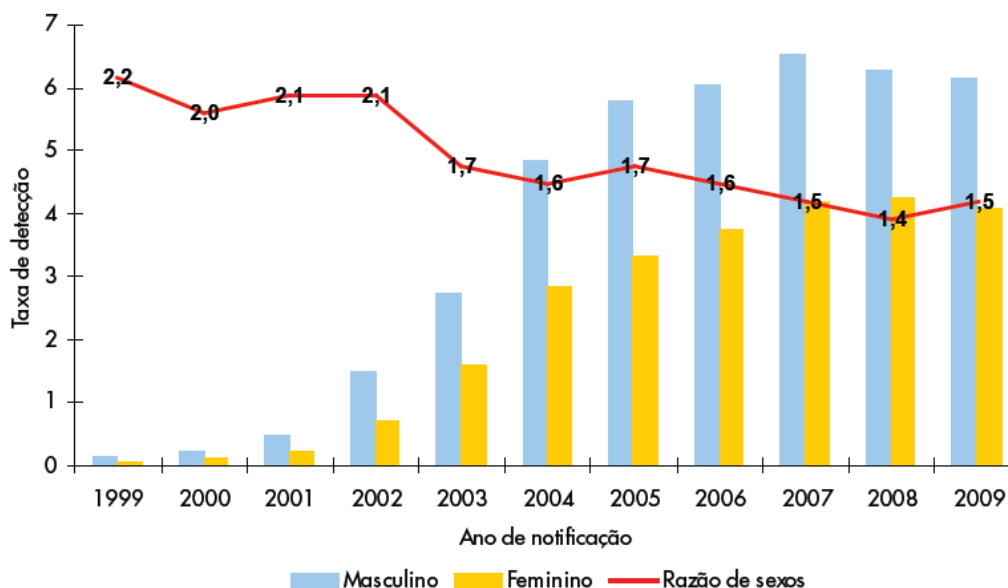


Gráfico 6 – Taxa de detecção de hepatite C (por 100.000 hab.) segundo sexo por ano de notificação e razão de sexos, Brasil, 1999 a 2009

Fonte: MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010.

A taxa de detecção é maior no sexo masculino, embora venha decrescendo a razão entre os sexos.

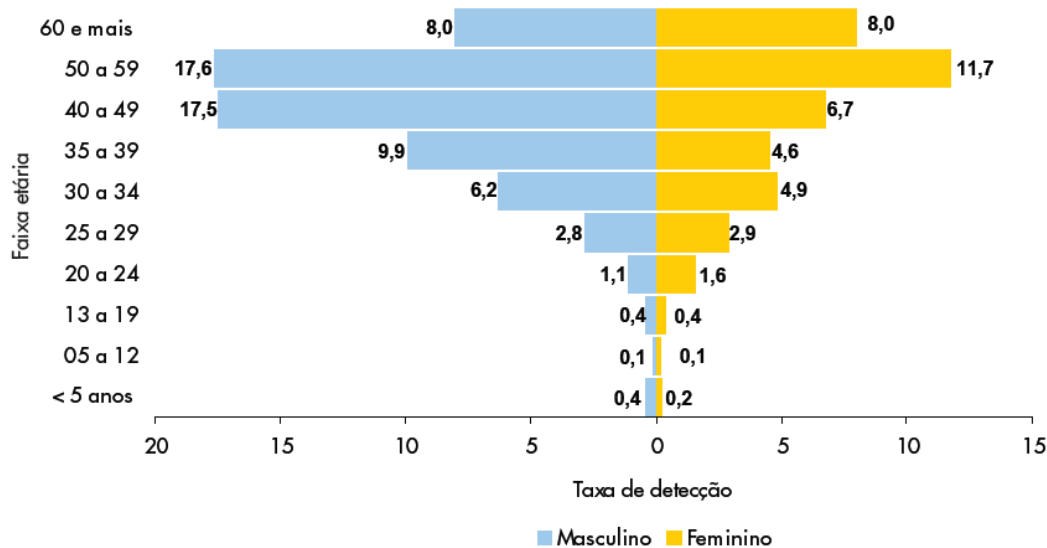


Gráfico 7 – Taxa de detecção de hepatite C (por 100.000 hab.) segundo faixa etária e sexo, Brasil, 2009

Fonte: MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010.

A detecção da hepatite C é maior entre os indivíduos de 40 a 59 anos, o que pode guardar relação com o longo tempo de evolução da doença crônica até a manifestação de doença hepática.

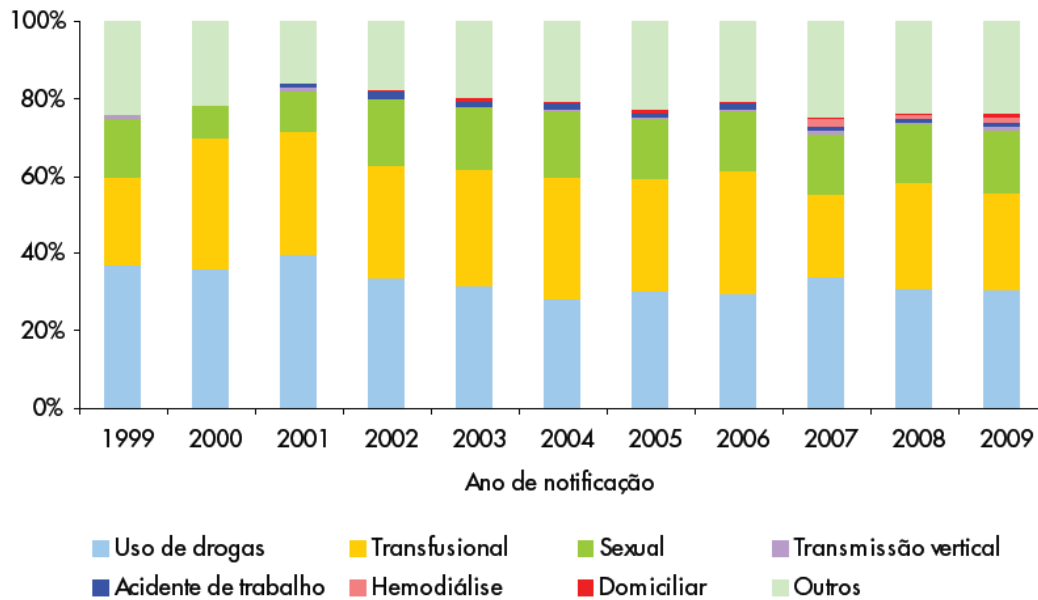


Gráfico 8 – Distribuição percentual dos casos de hepatite C segundo provável fonte/mecanismo de infecção por ano de notificação. Brasil, 1999 a 2009
Fonte: MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010.

As fontes/mecanismos mais prováveis de infecção pelo VHC são: o uso de drogas e as transfusões de sangue.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Tipo de estudo

Trata-se de estudo observacional e transversal, com o intuito de identificar a frequência sorológica de hepatites B e C em hospital de pequeno porte, referência para doenças infecciosas no estado de Minas Gerais.

4.2 Local do estudo

O trabalho foi realizado no Hospital Eduardo de Menezes, uma das unidades que fazem parte da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMIG). Essa unidade hospitalar conta com capacidade total de cento e dez leitos de internação, dos quais dezoito destinados à terapia intensiva, um setor de Hospital-Dia, uma equipe de Atendimento Domiciliar e ambulatórios de Doenças Infecciosas e Dermatologia. O ambulatório de Doenças Infecciosas é subdividido para o atendimento de SIDA, hepatites virais, DST e doenças endêmicas. São atendidos no ambulatório de Doenças Infecciosas, em média, cerca de oitenta pacientes por dia, de segunda a sexta-feira, das 7h30 às 17h30. Existe um ambulatório específico para o atendimento de pacientes com hepatites virais, com funcionamento em todas as quartas-feiras, das 13h às 17h30.

4.3 Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Eduardo de Menezes (HEM), pela Câmara Departamental do Departamento de Clínica Médica e o Colegiado do Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical, da Faculdade de Medicina da UFMG. O estudo foi

ainda aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG, através do parecer de número ETIC 0209.0.203.000-10, de 13 de julho de 2010.

4.4 População e amostra

Até julho de 2007, o setor de internação do HEM não era informatizado. Os novos prontuários eram registrados em livro próprio, denominado “Caderno de abertura de prontuários”. Os prontuários, quando criados, eram destinados, essencialmente, a cinco grupos principais de atendimento: DIP 1 (casos de SIDA), DIP 2 (demais doenças infecciosas), Acidentes biológicos, Dermatologia, Cirurgia Geral.

A partir de julho de 2007, o setor de internação foi informatizado com o sistema SIGH® (HOSPIDATA®, 2000), mas o livro de registro de novos prontuários permanece em atividade até o presente momento.

Entre janeiro de 2007 e dezembro de 2008, que compreende o período estudado, foram criados 11.176 novos prontuários. Destes, 1.776 foram destinados a pacientes admitidos para atendimento por DIP 1 ou 2 ou para Acidentes biológicos. A maioria dos novos prontuários criados destinava-se aos atendimentos da Dermatologia.

4.5 Critérios de inclusão

Foram critérios de inclusão dos prontuários:

- prontuários de pacientes com idade superior a 18 anos;
- paciente que tivesse sido avaliado pelo menos uma vez por médico, com registro no prontuário, em consulta ocorrida no Hospital Eduardo de Menezes;
- prontuários que foram criados entre janeiro de 2007 e dezembro de 2008, dirigidos ao atendimento para doenças infecciosas (seja DIP 1 ou DIP 2) ou após ocorrência de acidentes biológicos.

4.6 Critérios de exclusão

Foi excluído o prontuário do paciente:

- sem registros feitos por médico ou outro profissional de saúde;
- prontuários destinados ao atendimento de pacientes encaminhados para a Dermatologia ou Cirurgia Geral;
- prontuários de pacientes com idade menor ou igual a 17 anos.

4.7 Procedimento de coleta de dados

A incidência estimada de hepatite C e B foi de 2% e de 7%, respectivamente, após a avaliação da incidência esperada na literatura dessas hepatites, levando-se em conta a alta prevalência de pacientes com soropositividade para o VIH na instituição avaliada, e as maiores taxas de incidência entre os coinfectados.

O tamanho da amostra a ser estudada foi calculada a partir dos 1.776 prontuários selecionados. A amostra para hepatite B foi definida como 95 prontuários com nível de confiança de 95% e precisão de 5%, considerando-se uma incidência populacional de 7%. Para a hepatite C, foi feito cálculo do tamanho da amostra com proporção populacional de 2%. A amostra para hepatite C foi definida como 30 prontuários com nível de confiança de 95% e precisão de 5%.

Dessa forma, somados os valores, foram avaliados 125 prontuários. A amostra foi selecionada de modo aleatório, através do programa MatLab, em sua versão 7.0, de 2004 (MathWorks, Massachusetts, Estados Unidos). A seleção se deu por meio dos números fornecidos pelo programa e sua correlação com a sequência de prontuários; entretanto, se algum dos números sorteados correspondesse a um prontuário que não completasse os critérios de inclusão, o mesmo era excluído, e o número imediatamente posterior na sequência substituiria o volume excluído.

Foram avaliados 134 prontuários, dos quais 9 foram excluídos, por não preencherem os critérios de inclusão.

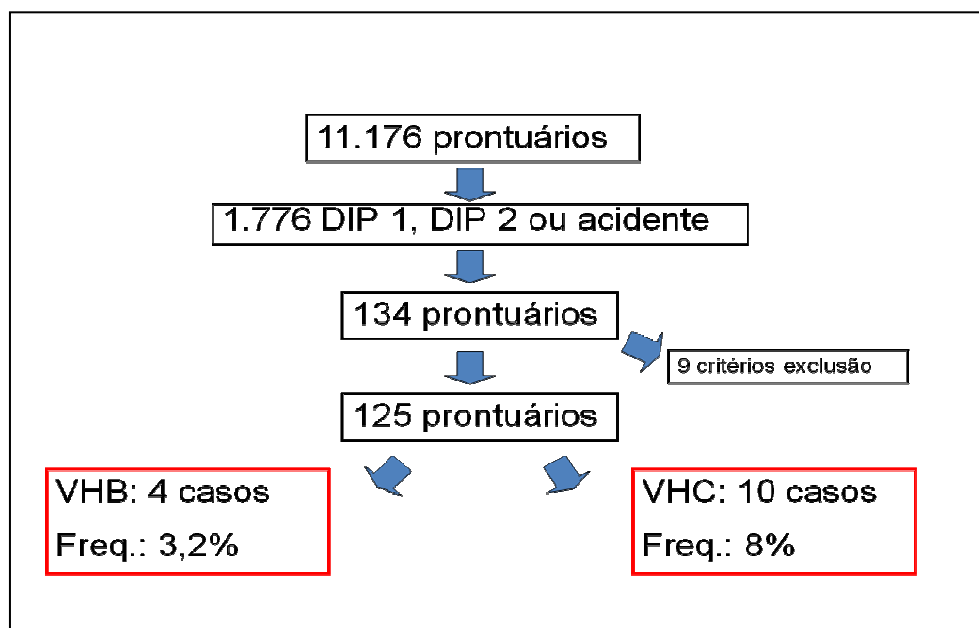


Figura 9: Organograma com distribuição dos resultados
 Fonte: Elaborado pela autora desta dissertação.

A ferramenta de avaliação utilizada foi um questionário especialmente desenhado para este trabalho (ANEXO A). Tal questionário buscava identificar a idade, sexo, cor, escolaridade, naturalidade, município de residência, profissão, data de admissão no serviço de cada um dos pacientes cujos prontuários foram incluídos na pesquisa. O questionário buscava também identificar fatores de risco para aquisição de hepatites virais (tais como relações sexuais com múltiplos parceiros ou com indivíduos sabidamente contaminados, hemotransfusão prévia, uso de drogas intravenosas, dentre outros), assim como o resultado de sorologias para hepatite B, hepatite C, SIDA e HTLV, sinais e sintomas presentes nos pacientes que sugerissem doença hepática, se haviam sido realizados ultrassonografia abdominal e biópsia hepática, e o tratamento proposto.

Em relação aos exames laboratoriais registrados no questionário, foram utilizadas como referências: a) hemoglobina: 12-14 mg/dL para mulheres e 13-15 mg/dL para homens; b) hematócrito: 37%-48% para mulheres e 45%-52% para os homens; c) plaquetas: 150.000-400.000/mm³; d) transaminase glutâmico pirúvica: 30-65 mg/dL; e) transaminase glutâmico oxalacética: 15-37 mg/dL. Esses valores são os utilizados no laboratório do HEM.

4.8 Tratamento e análise de dados

Os dados foram digitados em Excel (Microsoft Office, Microsoft, 2007), pela facilidade em se encontrarem computadores com esse programa instalado. Em seguida, uma vez completado o banco de dados, procedeu-se a transferência das informações para o programa SPSS, em sua versão 13.0.

Os testes estatísticos utilizados neste estudo foram o Qui-quadrado (Yates e Fisher) para dados categorizados, e Kruskal Wallis para comparação de medianas. A significância estatística foi estabelecida em 5%.

5 RESULTADOS

Foram identificados, dentre os 125 prontuários analisados, quatro pacientes com diagnóstico de hepatite pelo vírus B crônica, 29 com contato prévio com o vírus da hepatite B (pacientes vacinados contra hepatite B com apenas Anti-HBs positivo, ou pacientes curados, com Anti-HBc positivo) e 10 com hepatite C.

5.1 Idade dos pacientes

A infecção pelo HBV nos hospedeiros suscetíveis pode ser sintomática ou assintomática. As formas assintomáticas são mais comuns nos indivíduos que adquirem a doença na infância. Dos pacientes que se tornam portadores crônicos do HBV, observa-se o surgimento de cirrose em cerca de 20% dos pacientes. A incidência de hepatocarcinoma nesse grupo de pacientes é cerca de cem vezes mais elevada do que na população geral, sendo mais elevada nos pacientes que adquiriram a doença na infância (GANEM; PRINCE, 2004).

Não é possível, contudo, identificar em que idade o paciente adquiriu a doença quando a infecção se dá de forma assintomática.

Segue, abaixo, a Tabela 3 que mostra a média e a mediana de idade dos pacientes avaliados como portadores crônicos de HBV no momento de suas admissões no HEM.

Tabela 3: Média e mediana da idade dos pacientes avaliados, no ano de abertura do prontuário

Idade	Média	Mediana	Desvio padrão	Mínimo	Máximo	p
HbsAg						
Reagente	28,00	27	7,26	20	37	0,06
Não reagente	39,97	39	12,41	20	79	
Anti HBC						
Reagente	40,68	41	11,11	25	70	0,70
Não reagente	39,72	39	13,03	20	79	
Anti HCV						
Reagente	46,30	47	13,80	26	70	0,07
Não reagente	38,51	38	11,85	20	79	
HCV RNA						
Reagente	50,00	50	18,38	37	63	0,25
Não reagente	34,67	34	5,03	30	40	

Fonte: Elaborado pela autora desta dissertação, com dados da pesquisa.

Foram considerados como casos confirmados de hepatite pelo vírus B os pacientes com, pelo menos, um dos seguintes marcadores sorológicos específicos reagentes: HBsAg, ou HBeAg, ou anti-HBc IgM.

O *Boletim Epidemiológico* (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010) considerou com caso de hepatite pelo vírus C os pacientes com anti-HCV e HCV-RNA positivos. Em função da exiguidade de resultados de HCV-RNA na amostra estudada neste trabalho, consideraram-se casos apenas os pacientes com anti-HCV positivo.

5.2 Características dos pacientes com hepatite pelo vírus B

De acordo com o *Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais*, de 2010 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010), a hepatite B ocorreu sobretudo no sexo masculino (52.226 casos acumulados em dez anos). A razão de sexos ao longo dos anos reduziu quase à metade, para 1,2:1, em 2009.

Os adultos jovens, na faixa etária compreendida entre 20 e 39 anos, correspondem a 53% dos casos de hepatite B confirmados no país.

Segue a Tabela 4 com distribuição dos pacientes reagentes e não reagentes ao HBsAg por sexo, faixa etária, coinfeção pelos vírus HIV e HCV, institucionalização, relato de exposição ao HBV, ter sofrido acidente biológico prévio.

Tabela 4- Avaliação dos pacientes quanto à reatividade ao antígeno Hbs

Características	HbsAg (n = 94)				p
	Reagente (n = 4)		Não reagente (n = 90)		
Sexo	n	%	n	%	
Masculino	1	25,0	56	62,2	0,30
Feminino	3	75,0	34	37,8	
Faixa etária (anos)					
18 - 25	2	50,0	12	13,3	---
25 - 35	1	25,0	24	26,7	
35 - 50	1	25,0	38	42,2	
50 - 65	0	0,0	11	12,2	
65 - 80	0	0,0	4	4,4	
Institucionalizado					
Sim	0	0,0	5	5,6	0,99
Não	4	100,0	69	76,7	
HIV					
Sim	0	0,0	40	44,4	0,13
Não	4	100,0	47	52,2	
Exposição					
Sim	2	50,0	37	41,1	0,99
Não	0	0,0	7	7,8	
Acidente perfurocortante					
Sim	1	25,0	15	16,7	0,99
Não	1	25,0	22	24,4	
Anti HCV +					
Sim	0	0,0	10	11,1	0,99
Não	4	100,0	74	82,2	

Fonte: Elaborado pela autora desta dissertação, com dados da pesquisa.

Neste trabalho, foi observado discreto predomínio de hepatite pelo vírus B no sexo masculino, mas sem significância estatística. Esse achado é compatível com o que se encontra no *Boletim Epidemiológico* (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010), em que a razão de hepatite pelo vírus B por sexos se mantém em torno de 1,3.

A maioria dos pacientes com HBsAg positivos não era institucionalizada.

Embora a amostra de pacientes deste trabalho tenha sido retirada de uma instituição onde há predomínio de atendimento de pacientes soropositivos para o HIV, não foram identificados pacientes coinfectados pelos dois vírus.

5.3 Características dos pacientes com hepatite pelo vírus C

Segue a Tabela 5, com distribuição dos pacientes reagentes e não reagentes ao Anti-HCV por sexo, faixa etária, coinfeção pelo vírus HIV, institucionalização, relato de exposição ao HCV, ter sofrido acidente biológico prévio.

Tabela 5 - Avaliação dos pacientes quanto à reatividade ao HCV

Características	Anti HCV (n = 101)				p
	Reagente (n = 10)		Não reagente (n = 91)		
	n	%	n	%	
Sexo					
Masculino	5	50,0	51	56,0	0,75
Feminino	5	50,0	40	44,0	
Faixa etária (anos)					
18 - 25	1	10,0	12	13,2	---
25 - 35	2	20,0	27	29,7	
35 - 50	3	30,0	40	44,0	
50 - 65	3	30,0	8	8,8	
65 - 80	1	10,0	3	3,3	
Institucionalizado					
Sim	1	10,0	4	4,4	0,49
Não	8	80,0	73	80,2	
HIV					
Sim	5	50,0	33	36,3	0,99
Não	0	0,0	2	2,2	
Exposição					
Sim	7	70,0	42	46,2	0,99
Não	0	0,0	7	7,7	
Acidente perfurocortante					
Sim	2	20,0	20	22,0	0,69
Não	5	50,0	22	24,2	

Fonte: Elaborado pela autora desta dissertação, com dados da pesquisa.

A maioria dos pacientes não era institucionalizada. Todos os pacientes infectados sofreram algum tipo de exposição, sendo duas delas por acidentes perfurocortantes.

O HCV RNA qualitativo pode ser utilizado para distinção de infecção aguda ou prévia. O teste é positivo quando o RNA viral é encontrado na amostra testada.

Segue a Tabela 6, com distribuição dos pacientes reagentes e não reagentes ao Anti-HCV por sexo, faixa etária, coinfeção pelo vírus HIV, institucionalização, relato de exposição ao HCV, ter sofrido acidente biológico prévio.

Tabela 6 - Características dos pacientes com HCV RNA positivo

Características	HCV RNA (n = 5)				p
	Reagente (n = 2)		Não reagente (n = 3)		
Sexo	n	%	n	%	
Masculino	1	50,0	0	0,0	0,40
Feminino	1	50,0	0	0,0	
Faixa etária (anos)					
18 - 25	0	0,0	0	0,0	---
25 - 35	0	0,0	2	66,7	
35 - 50	1	50,0	1	33,3	
50 - 65	1	50,0	0	0,0	
65 - 80	0	0,0	0	0,0	
Institucionalizado					
Sim	1	50,0	0	0,0	0,40
Não	1	50,0	3	100,0	
HIV					
Sim		---		---	---
Não		---		---	
Exposição					
Sim	2	100,0	3	100,0	---
Não	0	0,0	0	0,0	
Acidente perfurocortante					
Sim	0	0,0	2	66,7	0,40
Não	2	100,0	1	33,3	

Fonte: Elaborado pela autora desta dissertação, com dados da pesquisa.

Foi realizado o HCV RNA em apenas dois dos 10 pacientes com Anti-HCV positivo. Ambos os resultados foram positivos, confirmando a presença da doença nesses pacientes.

5.4 Comparação entre as características dos pacientes com hepatite pelo HBV e HCV

Abaixo, segue a Tabela 7 com distribuição dos pacientes infectados pelo HBV e HCV, por sexo, faixa etária, escolaridade e município de residência.

Tabela 7 - Comparação das características dos pacientes com hepatite B e C

Identificação	Hepatite B (n = 4)		Hepatite C (n = 10)	
	n	%	n	%
Sexo				
Masculino	1	25	5	50
Feminino	3	75	5	50
Faixa etária (anos)				
18 - 25	2	50	1	10
25 - 35	1	25	2	20
35 - 50	1	25	3	30
50 - 65	0	0	3	30
65 - 80	0	0	1	10
Escolaridade (anos)				
Nenhuma	0	0	0	0
1 a 3	0	0	6	60
4 a 7	1	25	0	0
8 a 11	1	25	1	10
≥ 12	1	25	0	0
Município onde reside				
Belo Horizonte	2	50	3	30
Região Metropolitana	2	50	4	40
Outras cidades	0	0	3	30

Fonte: Elaborado pela autora desta dissertação, com dados da pesquisa.

Na Tabela 7, foram considerados pacientes com hepatite B aqueles com HBsAg positivo. Foram considerados pacientes com hepatite C aqueles com anti-HCV positivo, dada a escassez de pacientes com resultados de HCV-RNA.

A maioria dos pacientes com diagnóstico de hepatite viral tinha hepatite pelo vírus C (10 pacientes), com igual proporção entre os sexos. A maior parte dos pacientes com hepatite pelo vírus B era do sexo feminino.

Todos os pacientes eram residentes na Região Metropolitana de Belo Horizonte, sendo 50% dos pacientes residentes no próprio município de Belo Horizonte.

Os pacientes com hepatite C apresentavam escolaridade inferior aos portadores de hepatite B.

Neste trabalho, não foram identificados pacientes coinfectados pelos vírus das hepatites B e C.

5.5 Fatores de risco

As infecções pelo HBV e HCV ocorrem em número considerável, variando de acordo com os fatores de risco para aquisição desses vírus, como práticas sexuais com múltiplos parceiros, uso de drogas endovenosas, hemodiálise e transfusões sanguíneas, confinamento ou encarceramento e atividades profissionais relacionadas com sangue e hemoderivados, entre outros.

Segue a Tabela 8 com fatores de risco: alcoolismo e exposição a sangue ou hemoderivados (considerando-se hemotransfusão, acidentes biológicos, uso compartilhado de agulhas) ou exposição por via sexual.

Tabela 8 - Comparação dos fatores de risco nos pacientes com hepatite B e C

Fatores de risco	Hepatite B (n = 4)		Hepatite C (n = 10)	
	n	%	n	%
Alcoolismo				
Sim	0	0	5	50
Não	2	50	3	30
Exposição sangue/sexual				
Relatado	0	0	3	30
Não relatado	4	100	7	70

Fonte: Elaborado pela autora desta dissertação, com dados da pesquisa.

O uso abusivo de álcool foi registrado em 50% dos pacientes com hepatite pelo vírus C. Não houve registro de etilismo entre os que possuíam diagnóstico de hepatite pelo vírus B.

A maior parte dos pacientes era heterossexual, não sendo possível quantificar o número de parcerias sexuais por ano em função da subnotificação em prontuários.

5.6 Manifestações clínicas, laboratoriais e radiológicas

A maioria dos pacientes com formas crônicas das hepatites pelos vírus B e C é assintomática.

A elevação persistente das aminotransferases é um achado frequente nos pacientes com forma crônica da hepatite B e C. Outros achados, como

esplenomegalia e plaquetopenia, relacionam-se com a progressão da doença hepática.

Segue a Tabela 9 com manifestações clínicas, laboratoriais e radiológicas: hepatomegalia, esplenomegalia, anemia, plaquetopenia, transaminases (considerando-se normais os níveis de TGO entre 15-37 mg/dL e de TGP entre 30-65 mg/dL), realização ou não de ultrassonografia abdominal e de biópsia hepática.

Tabela 9 - Comparação de características clínicas e laboratoriais entre pacientes com hepatite B e C

Sintomas	Hepatite B (n = 4)		Hepatite C (n = 10)	
	n	%	n	%
Hepatomegalia				
Sim	0	0	2	20
Não	3	75	5	50
Esplenomegalia				
Sim	0	0	3	30
Não	3	75	2	20
Anemia				
Sim	0	0	2	20
Não	3	75	4	40
Plaquetopenia				
Sim	1	25	1	10
Não	2	50	5	50
Valor TGO				
Normal	3	75	3	43
Alterado	0	0	4	57
Valor TGP				
Normal	1	50	1	14
Alterado	2	25	6	86
Ultrassom abdominal				
Normal	2	50	1	10
Alterado	1	25	4	40
Não realizado	1	25	5	50
Biópsia hepática				
Normal	0	0	0	0
Alterado	1	25	1	10
Não realizado	3	75	9	90

Fonte: Elaborado pela autora desta dissertação, com dados da pesquisa.

A presença de hepatomegalia ao exame físico não foi registrada em nenhum prontuário de paciente com infecção pelo vírus B da hepatite, mas foi registrada em 20% daqueles com hepatite pelo vírus C. O encontro de esplenomegalia não foi registrado em nenhum prontuário de paciente com hepatite pelo vírus B, mas foi registrado em 30% daqueles com hepatite pelo vírus C.

Não foi identificada a redução dos índices hematimétricos nos pacientes com hepatite pelo vírus B avaliados neste estudo. Dos pacientes com hepatite pelo vírus C, 20% apresentavam registros de índices hematimétricos reduzidos em algum momento do acompanhamento clínico.

Somente um paciente com hepatite B e um paciente com hepatite C foram submetidos à biópsia hepática, embora quatro pacientes com hepatite C apresentassem anormalidades sugestivas de doença hepática a ultrassonografia.

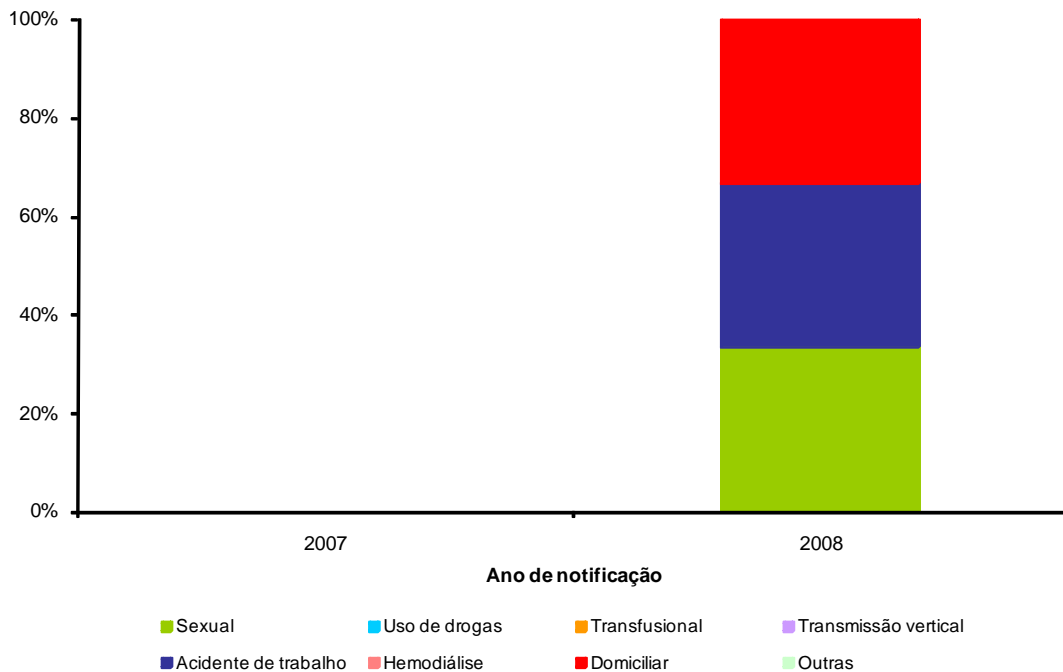


Gráfico 9: Distribuição percentual dos casos de hepatite B identificados no HEM, segundo provável fonte/mecanismo de infecção por ano de notificação

Fonte: Elaborado pela autora desta dissertação, com dados da pesquisa.

Não foram encontrados registros das prováveis fontes ou mecanismos de infecção nos prontuários dos pacientes admitidos em 2007. Já em 2008, ocorreu similaridade na distribuição das prováveis fontes ou mecanismos de infecção, entre contaminação sexual, por acidente de trabalho e por contato domiciliar. É importante ressaltar que a notificação de fonte ou mecanismo de transmissão foi muito baixa, uma vez que o dado não estava descrito em muitos prontuários.

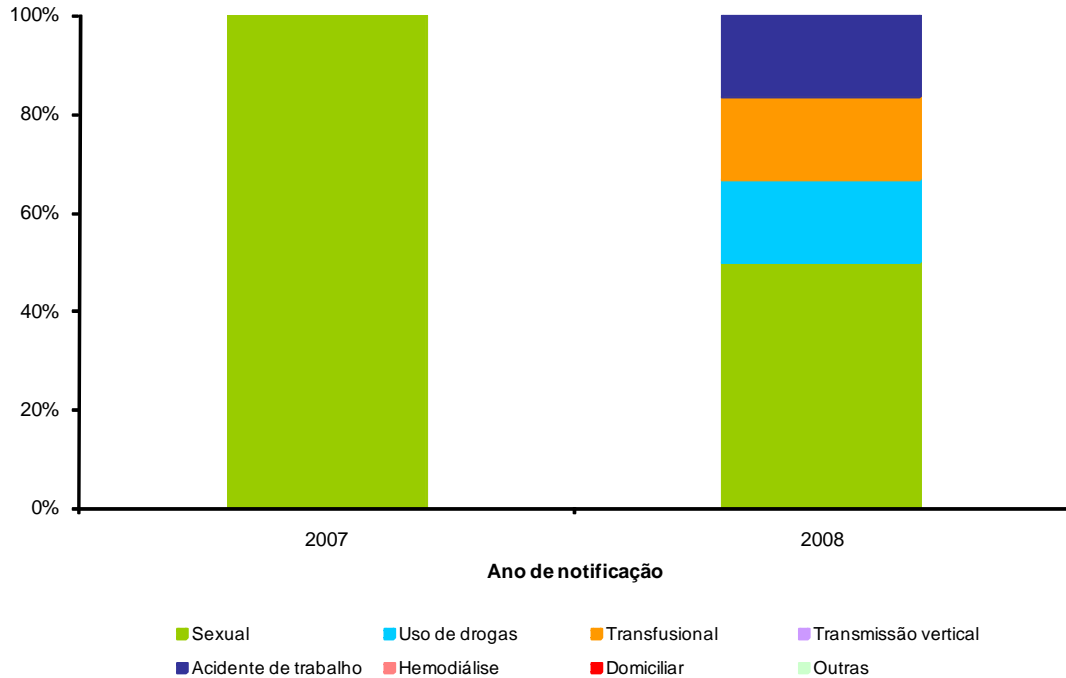


Gráfico 10: Distribuição percentual dos casos de hepatite C identificados no HEM segundo provável fonte/mecanismo de infecção por ano de notificação
 Fonte: Elaborado pela autora desta dissertação, com dados da pesquisa.

Pelo observado acima, em 2007, ocorreu exclusividade da provável fonte ou mecanismo de infecção por hepatite C, com registros apenas de contaminação por via sexual. Já em 2008, ocorreu predomínio de registros de transmissão por via sexual, embora tenham sido também registrados, em menor proporção, casos em que a provável fonte ou mecanismo de contaminação foi por uso de drogas, acidente de trabalho ou transfusional.

6 DISCUSSÃO

Neste estudo, buscou-se identificar a frequência sorológica de hepatites virais B e C no HEM, por meio de pesquisa em prontuários e preenchimento de questionário desenvolvido para o referido trabalho.

A média de idade dos pacientes com diagnóstico de hepatite B foi de 28 anos, semelhante à identificada no *Boletim Epidemiológico* (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010), em que 53% dos casos de hepatite B foram diagnosticados na faixa etária compreendida entre os 20 e 39 anos. Ainda em concordância com os dados do *Boletim Epidemiológico* (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010) ocorreu predomínio da infecção pelo vírus B no sexo feminino (3 dos 4 casos deste estudo).

O Brasil é um país com incidência intermediária de hepatite B. Nos países com incidência intermediária, as principais formas de transmissão da doença são de mãe para filho e por contato domiciliar próximo com pacientes portadores de HBV.

Neste estudo, foram considerados pacientes com hepatite B aqueles com HBsAg positivos, embora existam críticas a esse modelo. Pereira e colaboradores (2009), em estudo populacional multicêntrico, mostraram que 10% a 25% dos pacientes com HBsAg também possuem AntiHbs positivo. Dessa forma, assumir que o AntiHbs positivo exclui a infecção crônica pelo HBV pode ser uma interpretação equivocada dos resultados. Contudo, pela dificuldade na obtenção de resultados de HBV DNA na amostra populacional estudada, optou-se por considerar caso de hepatite B o paciente com HbsAg positivo.

Dos quatro pacientes positivos, um deles fez o diagnóstico imediatamente após um acidente biológico com agulha (teste sorológico inicial, no próprio dia do acidente). Não havia informações nos prontuários dos outros três pacientes sobre o motivo da investigação sorológica.

Todos os pacientes com hepatite B residiam na região metropolitana de Belo Horizonte. Assim, embora o HEM seja uma referência estadual no tratamento de doenças infecciosas, ele parece não cumprir esse papel no que se refere ao tratamento da hepatite B.

Embora o HEM seja uma instituição com grande número de pacientes soropositivos para o HIV, nenhum dos quatro pacientes com hepatite B era coinfectado pelo vírus da imunodeficiência humana ou pelo HCV.

A média de idade dos pacientes com diagnóstico de hepatite C foi de 46 anos, semelhante à identificada no *Boletim Epidemiológico* (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010), em que 35% dos casos de hepatite C foram diagnosticados na faixa etária compreendida entre os 40 e 49 anos.

O *Boletim Epidemiológico* (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010) mostra maior prevalência da hepatite C no sexo masculino, entretanto, neste trabalho, observou-se semelhança nas proporções entre os sexos.

Neste trabalho, considerou-se caso de hepatite C o paciente com Anti-HCV positivo. Sabe-se que os pacientes infectados com o HCV desenvolvem anticorpos para várias proteínas virais, estruturais ou não estruturais. A detecção de anticorpos para o HCV é o método mais fácil para a identificação de pacientes que estão ou estiveram infectados. Entretanto não é possível diferenciar quem são os carreadores do vírus daqueles que foram infectados e se recuperaram (FRANÇOIS et al., 1993).

A presença de RNA do HCV é um marcador confiável de replicação ativa do HCV, e é detectável dentro de uma a duas semanas depois da contaminação. Nos pacientes que evoluem para cura, os níveis de HCV RNA aumentam até atingirem um pico, seguido de seu declínio e desaparecimento. Em contraste, na maioria dos pacientes que evoluem para a forma crônica, o declínio do HCV RNA é lento, podendo ocasionalmente desaparecer para reaparecer depois de alguns dias ou semanas, quando atinge um platô.

A amplificação do ácido nucleico viral, através da reação em cadeia da polimerase (PCR), é um método altamente sensível na detecção da infecção pelo HCV. Não obstante o resultado positivo não seja prova absoluta da viremia, ele sugere a atividade do vírus no organismo.

Dos pacientes com hepatite C, dois deles apresentavam como fator de risco para aquisição da infecção o uso de drogas intravenosas. Um desses dois pacientes que faziam uso de drogas intravenosas era também institucionalizado (penitenciária).

Dos pacientes com diagnóstico de hepatite C, 50% (5/10) eram coinfectados com o vírus da imunodeficiência humana. Nenhum dos dez pacientes com diagnóstico de hepatite C era coinfectado pelo VHB.

Um dos dez pacientes com hepatite C era profissional da área da saúde, tendo procurado a instituição em função de um acidente biológico com agulha (teste sorológico inicial, no próprio dia do acidente).

Outros dois pacientes apresentavam como fator de risco para doenças sexualmente transmissíveis exclusivamente a promiscuidade sexual. Não foram encontrados registros de fatores de risco para aquisição de hepatites virais nos prontuários de cinco dos dez pacientes investigados com hepatite C.

Dos dez pacientes com AntiHCV positivos, apenas dois fizeram o PCR para identificação do RNA do HCV, com confirmação do diagnóstico. Em um dos dois pacientes testados, foi identificado HCV de genótipo 3. No prontuário do outro paciente testado, constava apenas que o resultado havia sido positivo, contudo não foi registrado o genótipo, e não havia cópia do resultado no prontuário.

Os pacientes com Anti HCV positivo apresentavam baixa escolaridade, e 60% dos pacientes positivos tinham um a três anos de estudo.

Embora a maioria dos pacientes considerados neste estudo como portadores de hepatite C seja residente na região metropolitana de Belo Horizonte (7/10), 30% dos pacientes foram encaminhados de municípios do interior do Estado de Minas Gerais.

Dos pacientes portadores do vírus da hepatite C, 50% eram etilistas. Embora não estivesse adequadamente quantificado nos prontuários dos pacientes o consumo diário de álcool de cada um destes, sabe-se que o álcool eleva as chances de evolução da doença hepática para fibrose e cirrose.

As aminotransferases (TGP e TGO) são marcadores sensíveis de lesão do parênquima hepático, porém não são específicas para nenhum tipo de hepatite. A elevação da TGP é, em geral, maior que a de TGO, e já é encontrada mesmo no pródromo da doença.

Neste estudo, dos quatro pacientes identificados com hepatite B, apenas três deles possuíam registros de TGO e TGP em seus prontuários. Os valores de TGO encontravam-se dentro da normalidade nos três pacientes testados, enquanto os valores de TGP encontravam-se elevados em dois dos pacientes e normais no terceiro paciente testado.

Dos quatro pacientes com hepatite B, observou-se que os três pacientes testados para TGO e TGP foram submetidos a ultrassonografia abdominal. Destes, apenas um paciente apresentava alteração hepática a ultrassonografia abdominal, com fígado de dimensões diminuídas. Esse paciente com ultrassonografia alterada apresentava também elevação dos níveis de TGP. Contudo a biópsia hepática não

foi realizada nesse indivíduo, em consequência de plaquetopenia. Da mesma forma, não foi encontrado relato de tratamento no prontuário desse paciente.

Dos dez pacientes identificados com hepatite C, apenas sete deles tiveram registro de TGO e TGP nos prontuários. Dos sete pacientes testados, quatro apresentavam níveis séricos alterados de TGO e TGP, enquanto dois pacientes apresentavam níveis séricos de TGP elevados, porém níveis de TGO dentro da normalidade.

Dos sete pacientes com transaminases alteradas, cinco foram submetidos à ultrassonografia abdominal. Dos pacientes que não foram submetidos à ultrassonografia, um deles tinha alteração isolada de TGP, um apresentava transaminases dentro da normalidade, e três não tiveram suas transaminases aferidas.

Das cinco ultrassonografias abdominais realizadas, duas apresentavam alterações do fígado. Um dos exames, de um paciente com alteração exclusiva de TGP, mostrava fígado reduzido de volume. A outra ultrassonografia, de um paciente com alteração dos níveis séricos tanto de TGP quanto de TGO, mostrava leve espessamento ecogênico periportal, podendo corresponder à fibrose.

O exame físico dos quatorze pacientes avaliados com hepatite B e C era relativamente pobre. Não havia descrições de palpação abdominal em quatro dos quatorze prontuários de pacientes com diagnóstico de hepatites virais. Quando a descrição existia, ela não era quantitativa (não eram realizadas as medidas dos órgãos do rebordo costal até o final destes), só descrevendo a presença ou não de aumento de fígado e baço.

Dos dois pacientes com alteração hepática à ultrassonografia abdominal, apenas um foi submetido à biópsia hepática, com METAVIR A2F2, tendo sido o único paciente tratado. O paciente, cujo vírus da hepatite C era do genótipo 3, foi tratado com interferon peguilado alfa 2a e ribavirina por vinte e quatro semanas.

Dessa forma, pela ausência de padronização do atendimento, pelas limitações de recursos para propedêutica dos pacientes e pelas dificuldades de acesso do paciente ao tratamento (pela distância do HEM do centro de dispensação atual da medicação), o HEM parece cumprir parcialmente seu papel como referência estadual no atendimento de pacientes com hepatites virais.

7 CONCLUSÕES

Estimou-se, nos dados coletados neste trabalho, que a frequência de sorologias positivas entre os pacientes admitidos no HEM entre janeiro de 2007 e dezembro de 2008 foi de 3,2% para hepatite B e de 8% para a hepatite C. A frequência de sorologias positivas para hepatite B no HEM é compatível com os dados da literatura, que apontam o Brasil como um país de prevalência para a população geral intermediária da doença, entre 2% e 8%. Contudo é bastante inferior à prevalência esperada para um hospital de referência no tratamento de SIDA, em função da maior prevalência de hepatite pelo vírus B nessa população.

A frequência de sorologias positivas para hepatite C no HEM está acima do registrado no *Boletim Epidemiológico* (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010) e nos dados da literatura, em que a prevalência de hepatite C oscila em torno de 2% para a população geral. Na população estudada neste trabalho, 50% (5/10) dos pacientes eram coinfectados pelo VHC e VIH. O grande número de coinfectados e a possível maior exposição aos fatores de risco podem justificar essa frequência aumentada na instituição avaliada.

Dos quatro pacientes com hepatite B, nenhum era coinfectado pelo VIH.

Dos dez pacientes com hepatite C, cinco eram coinfectados pelo VIH. Não foi possível, contudo, correlacionar a coinfecção com maior gravidade do quadro clínico, pela ausência de dados laboratoriais e de imagem em quatro dos cinco pacientes coinfectados pelo vírus da hepatite C.

8 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Uma das limitações deste trabalho foi a ausência de registro do número de retornos de cada paciente com sorologias positivas para hepatite B ou C. Por meio do número de retornos apresentados por paciente, seria possível inferir se ocorreu ou não abandono do tratamento ou transferência do paciente para outros serviços (seja para o prosseguimento da propedêutica ou realização de tratamento).

Outra limitação do estudo foi o pequeno número de pacientes com hepatite C que realizaram testes de genotipagem. Dessa forma, não foi possível identificar qual o genótipo mais frequente na população avaliada.

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Durante a coleta de dados, observou-se que um grande número dos prontuários encontrava-se preenchido de maneira incompleta, com falta de dados de importância médica e epidemiológica. A falta de um protocolo para atendimento dos pacientes com suspeita de hepatites virais no HEM provavelmente contribuiu para a falta de uniformidade no preenchimento dos prontuários médicos.

O atendimento pode ser uniformizado com o uso de protocolos, seja o desenvolvido pelo MS, ou protocolo a ser desenvolvido na própria unidade ambulatorial.

O acesso aos exames confirmatórios e de seguimento das hepatites virais é ruim, limitando o acesso ao tratamento.

Para a melhoria do atendimento dos pacientes com hepatites virais no HEM torna-se importante a uniformidade no atendimento dos pacientes, assim como facilitar o acesso dos pacientes a propedêutica e tratamento.

10 PERSPECTIVAS

Este estudo subsidia evidências da necessidade de implantação de um protocolo de atendimento aos pacientes com hepatites virais. Após discussão com as chefias do ambulatório de hepatites virais e com a diretoria do HEM, pretende-se implantar um protocolo de atendimento até o final de 2011.

REFERÊNCIAS

- ALTER, M. J. et al. The natural history of community acquired hepatitis C in the United States. **New England Journal of Medicine**, v. 327, p. 1899-1905, 1992.
- ARMSTRONG, G. L. et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002. **Annals of Internal Medicine**, v. 144, p. 705-714, 2006.
- BEDOSSA, P.; POYNARD, T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. **Hepatology**, v. 24, p. 289-293, 1996.
- BOROWSK, P. et al. Non-structural protein 3 of hepatitis C virus inhibits phosphorylation mediated by cAMP dependent protein kinase. **European Journal of Biochemistry**, v. 237, p. 611-618, 1996.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS). Programa Nacional para a Prevenção e o Controle das Hepatites Virais (PNHV). **Portaria 263**, de 5 de fevereiro de 2002. Disponível em: <<http://www.mp.sc.gov.br/portal/site/conteudo/cao/ccf/quadro%20sinotico%20sus/portaria%20n%C2%BA%20263-02%20institui%20programa%20hepatite.pdf>>. Acesso em: 10 fev. 2011a.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS). Programa Nacional para a Prevenção e o Controle das Hepatites Virais (PNHV). **Portaria 2.080**, de 31 de outubro de 2003. Disponível em: <http://www.gruposperanca.org.br/portaria_2080.htm>. Acesso em: 10 fev. 2011b.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS). Programa Nacional para a Prevenção e o Controle das Hepatites Virais (PNHV). **Portaria 639**, de junho de 2003. Disponível em: <<http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/PORT2000/GM/GM-639.htm>>. Acesso em: 10 fev. 2011c.
- BRUNO, S. et al. Sustained virological response to interferon-alpha is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: A retrospective study. **Hepatology**, v. 45, p. 579-587, 2007.
- BUFFET, C. et al. Enhanced detection of antibodies to hepatitis C virus by use of a third-generation recombinant immunoblot assay. **Journal of Medical Virology**, v. 43, p. 259-261, 1994.
- CASTERA, L. et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. **Gastroenterology**, v. 128, p. 343-350, 2005.
- CENTER OF DISEASE CONTROL – CDC. **Hepatitis B**. Disponível em: <<http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2010/chapter-2/hepatitis-b.htm>>. Acesso em: 10 dez. 2010.

CDC. **Hepatitis B**. Disponível em:

<<http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2010/chapter-2/hepatitis-b.htm>> Acesso em: 9 maio 2011.

CHANG, K. M. et al. Differential CD4+ and CD8+ T-cell responsiveness in hepatitis C virus infection. **Hepatology**, v. 33, p. 267-276, 2001.

CHEN, C. J.; CHEN, D. S. Interaction of hepatitis B virus, chemical carcinogen, and genetic susceptibility: multistage hepatocarcinogenesis with multifactorial etiology. **Hepatology**, v. 36, n. 5, p. 1046-1049, 2002.

CHOO, Q. L.; PINHO, J. R. R. Virologia Molecular. In: Focaccia, R. **Tratado de Infectologia**. Rio de Janeiro: Editora Atheneu, 2005, p. 467-4763.

CONTE, D. et al. Prevalence and clinical course of chronic hepatitis C virus (HCV) infection and rate of HCV vertical transmission in a cohort of 15,250 pregnant women. **Hepatology**, v. 31, p. 751-755, 2000.

DAVIS, G. L. Monitoring of viral levels during therapy of hepatitis C. **Hepatology**, v. 36, p. 145-151, 2002.

DE CARLI, G.; PURO, V.; IPPOLITO, G. Risk of hepatitis C virus transmission following percutaneous exposure in healthcare workers. **Infection**, v. 31, n. 2, p. 22-27, 2003.

DEUTSCH, M. et al. Thyroid abnormalities in chronic viral hepatitis and their relationship to interferon alfa therapy. **Hepatology**, v. 26, n. 1, p. 206-210, 1997.

DIENSTAG, J. L. et al. Durability of serologic response after lamivudine treatment of chronic hepatitis B. **Hepatology**, v. 37, n. 4, p. 748-775, 2003.

DIENSTAG, J. L. Hepatitis B virus infection. **New England Journal of Medicine**, v. 359, p. 1486-1500, 2008.

ENOMOTO, N. et al. Comparison of full-length sequences of interferon-sensitive and resistant hepatitis C virus 1b. Sensitivity to interferon is conferred by amino acid substitutions in the NS5A region. **Journal of Clinical Investigation**, v. 96, p. 224-230, 1995.

FRANÇOIS, M.; DUBOIS, F.; BRAND, D.; BACQ, Y.; GUEROIS, C.; MOUCHET, C.; TICHET, J.; GOUDEAU, A.; BARIN, F. Prevalence and significance of hepatitis C virus (HCV) viremia in HCV antibody-positive subjects from various populations. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 31, n. 5, p. 1189-1193, 1993.

FRIED, M. W. et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. **New England Journal of Medicine**, v. 347, p. 975-982, 2002.

FROHLINDE, E.; FOSTER, G. R. Spontaneous seroconversion in chronic hepatitis B: role of mutations in the precore/core gene. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 43, n. 8, p. 1714-1718, 1998.

- GALE, M. et al. Antiapoptotic and oncogenic potentials of hepatitis C virus are linked to interferon resistance by viral repression of the PKR protein kinase. **Journal of Virology**, v. 73, p. 6506-6516, 1999.
- GANEM, D.; PRINCE, A. M. Hepatitis B virus infection – natural history and clinical consequences. **New England Journal of Medicine**, v. 350, p. 1118-1129, 2004.
- GERBER, M. A. et al. Electron microscopy and immunoelectronmicroscopy of cytoplasmic hepatitis B antigen in hepatocytes. **American Journal of Pathology**, v. 75, n. 3, p. 489-502, 1974.
- GOMAA, A. L.; KHAN, S. A.; TOLEDANO, M. B.; WAKED, I.; TAYLOR-ROBINSON, S. D. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors and pathogenesis. **World Journal of Gastroenterology**, v. 14, n. 27, p. 4300-4305, 2008.
- GOODMAN, Z. D.; ISHAK, K. G. Histopathology of hepatitis C virus infection. **Seminars in Liver Disease**, v. 15, p. 70-81, 1995.
- HADLER, S. C. et al. Epidemiological analysis of the significance of low-positive test results for antibody to hepatitis B surface and core antigens. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 19, n. 4, p. 521-525, 1984.
- HOOFNAGLE, J. H. Type B hepatitis: virology, serology and clinical course. **Seminars in Liver Disease**, v. 1, n. 1, p. 7-14, 1981.
- ISHAK, K. et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. **Journal of Hepatology**, v. 22, p. 696-699, 1995.
- JANSSEN, H. L. et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. **Lancet**, v. 365, n. 9454, p. 123-129, 2005.
- KELEN, G. D. et al. Hepatitis B and hepatitis C in emergency department patients. **New England Journal of Medicine**, v. 326, p. 1399-1404, 1992.
- KELLERMAN, S. E. et al. Prevalence of chronic hepatitis B and incidence of acute hepatitis B infection in human immunodeficiency virus–infected subjects. **Journal of Infectious Diseases**, v. 188, n. 4, p. 571-577, 2003.
- KNODELL, R. G. et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. **Hepatology**, v. 1, p. 431-435, 1981.
- KOLYKHALOV, A. A. et al. Transmission of hepatitis C by intrahepatic inoculation with transcribed RNA. **Science**, v. 277, p. 570-574, 1997.
- KUMAR, R. M.; SHAHUL, S. Role of breast-feeding in transmission of hepatitis C virus to infants of HCV-infected mothers. **Journal of Hepatology**, v. 29, p. 191-197, 1998.
- LANFORD, R. E. et al. Cross-genotype immunity to hepatitis C virus. **Journal of Virology**, v. 78, p. 1575-1582, 2004.

LAUER, G. M.; WALKER, B. D. Hepatitis C virus infection. **New England Journal of Medicine**, v. 345, n. 1, p. 41, 2001.

LIAW, Y. F. et al. Age-specific prevalence and significance of hepatitis B e antigen and antibody in chronic hepatitis B virus infection in Taiwan: a comparison among asymptomatic carriers, chronic hepatitis, liver cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. **Journal of Medical Virology**, v. 13, n. 4, p. 385-391, 1984.

LIAW, Y. F. et al. Effects of extended lamivudine therapy in Asian patients with chronic hepatitis B. Asia Hepatitis Lamivudine Study Group. **Gastroenterology**, v. 119, n. 1, p. 172-180, 2000.

LIU, C. J. et al. Ribavirin and interferon is effective for hepatitis C virus clearance in hepatitis B and C dually infected patients. **Hepatology**, v. 37, n. 3, p. 568-576, 2003.

LOK, A. S.; HEATHCOTE, E. J.; HOOFNAGLE, J. H. Management of hepatitis B: 2000—Summary of a workshop. **Gastroenterology**, v. 120, n. 7, p. 1828-1853, 2001.

LOK, A. S.; LAI, C. L.; WU, P. C. Prevalence of isolated antibody to hepatitis B core antigen in an area endemic for hepatitis B virus infection: implications in hepatitis B vaccination programs. **Hepatology**, v. 8, n. 4, p. 766-770, 1988.

LOK, A. S.; McMAHON, B. J. Chronic hepatitis B. **Hepatology**, v. 45, n. 2, p. 507-539, 2007.

KOZIEL, M. J.; THIO, C. L. Hepatitis B virus and Hepatitis delta virus. In: Mandell, G.L.; Bennett, J. E.; Dolin, R. **Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases**. Pennsylvania, Estados Unidos: Editora Elsevier, 2009. p. 1832-1864.

MANDELL, G. L.; BENNETT, J. E.; DOLIN, R. **Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases**. Pennsylvania, Estados Unidos: Editora Elsevier, 2009.

MARCELLIN, P. et al. Sustained response of hepatitis B e antigen-negative patients 3 years after treatment with peginterferon alfa-2a. **Gastroenterology**, v. 136, p. 2169-2179, 2009.

MATHURIN, P. et al. Slow progression rate of fibrosis in hepatitis C virus patients with persistently normal alanine transaminase activity. **Hepatology**, v. 27, p. 868-872, 1998.

McMAHON, B. J. et al. Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. **Journal of Infectious Diseases**, v. 151, n. 4, p. 599-603, 1985.

McNABB, S. J. et al. Summary of notifiable diseases—United States, 2006. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 55, n. 53, p. 1-92, 2008.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Boletim Epidemiológico das Hepatites Virais**. Brasília, 2010. Disponível: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/boletim_hepatites_final.pdf
Acesso em: 15 nov. 2010.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Programa Nacional para a Prevenção para a prevenção e o Controle das Hepatites Virais – **Manual de aconselhamento em Hepatites Virais**. Brasília, 2005. Disponível em:
http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/politicas/hepatites_aconselhamento.pdf. Acesso em: 15 nov. 2010.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Hepatites Virais, o Brasil está atento**. Brasília, 2002. Disponível em:
<http://www.fef.br/biblioteca/arquivos/data/hepatites_virais_br_esta_atento.pdf>
Acesso em: 10 maio 2011.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Hepatites Virais, o Brasil está atento**. 3. ed. Brasília, 2008. Disponível em:
<http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/brasil_atento_3web.pdf> Acesso em: 10 maio 2011.

NEAU, D. et al. Isolated antibodies against the core antigen of hepatitis B virus in HIV-infected patients. **HIV Medicine**, v. 5, n. 3, p. 171-173, 2004.

NYIRENDA, M. et al. Prevalence of infection with hepatitis B and C virus and coinfection with HIV in medical inpatients in Malawi. **Journal of Infection**, v. 57, n. 1, p. 72-77, 2008.

O'LEARY, J. G.; DAVIS, G.L. Hepatitis C. In: FELDMAN. **Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease**. Pennsylvania, Estados Unidos: Editora Elsevier, 2010. p. 1313-1334.

PAWLOTSKY, J. M. Molecular diagnosis of viral hepatitis. **Gastroenterology**, v. 122, n. 6, p. 1554-1568, 2002.

PEREIRA, L. M.; MARTELLI, C. M.; MERCHÁN-HAMANN, E.; MONTARROYOS, U.R.; BRAGA, M. C. Population-based multicentric survey of hepatitis B infection and risk factor differences among three regions in Brazil. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 81, p. 240-247, 2009.

PERILLO, R. et al. A randomized, controlled trial of interferon alfa-2b alone and after prednisone withdrawal for the treatment of chronic hepatitis B. **New England Journal of Medicine**, v. 323, p. 295-301, 1990.

PORTELINHA FILHO, A. M.; NASCIMENTO, C. U.; TANNOURI, T. N.; TROIANI, C.; ASCÊNCIO, E. L.; BONFIM, R.; D'ANDREA, L. A. Z.; PRESTES-CARNEIRO, L. E. Seroprevalence of HBV, HCV and HIV co-infection in selected individuals from state of São Paulo, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 104, n. 7, p. 960-963, nov. 2009.

POORDAD, F.; REDDY, K. R.; MARTIN, P. Rapid virologic response: A new milestone in the management of chronic hepatitis C. **Clinical Infectious Diseases**, v. 46, p. 78-84, 2008.

POYNARD, T.; BEDOSSA, P.; OPOLON, P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. **Lancet**, v. 349, p. 825-832, 1997.

PRATI, D. Transmission of hepatitis C virus by blood transfusions and other medical procedures: A global review. **Journal of Hepatology**, v. 45, p. 607-611, 2006.

RAHNAVARDI, M.; HOSSEINI MOGHADDAM, S. M.; ALAVIAN, S. M. Hepatitis C in hemodialysis patients: Current global magnitude, natural history, diagnostic difficulties, and preventive measures. **American Journal of Nephrology**, v. 28, p. 628-640, 2008.

RANTALA, M; VAN DE LAAR, M. J. Surveillance and epidemiology of hepatitis B and C in Europe – a review. **Eurosurveillance**, v. 13, n. 21, p. 1-8, 2008.

RAY, R. B. et al. Hepatitis C virus core protein cooperates with ras and transforms primary rat embryo fibroblasts to tumorigenic phenotype. **Journal of Virology**, v. 70, p. 4438-4443, 1996.

RAY, S. C.; THOMAS, D. L. Hepatitis C. IN: MANDELL, G.L; BENNETT, J.E.; DOLIN, R. **Mandell, Douglas, and Bennett`s Principles and Practice of Infectious Diseases**. Pennsylvania, Estados Unidos: Editora Elsevier, 2009. p. 1950-1981.

REHERMANN, B. et al. The hepatitis B virus persists for decades after patients' recovery from acute viral hepatitis despite active maintenance of a cytotoxic T lymphocyte response. **Nature Medicine**, v. 2, p.1104-1108, 1996.

SCHREIBER, G. B.; BUSCH, M. P.; KLEINMAN, S. H.; KORELITZ, J. J. The risk of transfusion-transmitted viral infections. The Retrovirus Epidemiology Donor Study. **New England Journal of Medicine**, v. 334, p. 1685-90, 1996.

SHIH, C. M. et al. Modulation of the transsuppression activity of hepatitis C virus core protein by phosphorylation. **Journal of Virology**, v. 69, p. 1160-1171, 1995.

SIMMONDS, P. The origin and evolution of hepatitis viruses in humans. **Journal of General Virology**, v. 82, p. 693-712, 2001.

SORIANO, V. et al. Long-term follow-up of HIV-infected patients with chronic hepatitis C virus infection treated with interferon-based therapies. **Antiviral Therapy**, v. 9, p. 987-992, 2004.

STUYVER, L. et al. Second-generation line probe assay for hepatitis C virus genotyping. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 34, p. 2259-2266, 1996.

SULKOWSKI, M. S.; RAY, S. C.; THOMAS, D. L. Needlestick transmission of hepatitis C. **Journal of the American Medical Association**, v. 287, p. 2406-2413, 2002.

THOMAS, D. L. et al. The natural history of hepatitis C virus infection: Host, viral, and environmental factors. **Journal of the American Medical Association**, v. 284, p. 450-456, 2000.

- TILLMANN, H. L. et al. Safety and efficacy of lamivudine in patients with severe acute or fulminant hepatitis B, a multicenter experience. **Journal of Viral Hepatitis**, v. 13, n. 4, p. 256-263, 2006.
- TONG, M. J. et al. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. **New England Journal of Medicine**, v. 332, p. 1463-1466, 1995.
- TONG, S. P. et al. Evidence for a base-paired region of hepatitis B virus pregenome encapsidation signal which influences the patterns of precore mutations abolishing HBe protein expression. **Journal of Virology**, v. 67, n. 9, p. 5651-5655, 1993.
- TORRE, D.; TAMBINI, R. Interferon-alpha therapy for chronic hepatitis B in children: a meta-analysis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 23, n. 1, p. 131-137, 1996.
- TOVO, C. V.; SANTOS, D. E.; MATTOS, A. Z.; ALMEIDA, P. R. L.; MATTOS, A. A.; SANTOS, B. R. Prevalência ambulatorial em um hospital geral de marcadores para hepatites B e C em pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). **Arq. Gastroenterol.**, v. 43, p. 73-6, 2006.
- VANDELLI, C. et al. Lack of evidence of sexual transmission of hepatitis C among monogamous couples: Results of a 10-year prospective follow-up study. **American Journal of Gastroenterology**, v. 99, p. 855-859, 2004.
- =VILCEK, J.; SEN, G. C. Interferon and other cytokines. In: Fields, B. N.; Knipe, D. M.; Howley, P. M. **Fields Virology**. Pennsylvania, Estados Unidos: Editora Lippincott Raven, 1996. p. 2703-2737.
- WASLEY, A.; ALTER, M. J. Epidemiology of hepatitis C: Geographic differences and temporal trends. **Seminars in Liver Disease**, v. 20, p. 1-16, 2000.
- WASLEY, A.; GRYPDAL, S.; GALLAGHER, K. Surveillance for acute viral hepatitis – United States, 2006. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 57, n. 2, p. 1-66, 2008.
- WASMUTH, J. C. Hepatitis B – Epidemiology, transmission and natural history. In: Mauss, S.; Berg, T.; Rockstroh, J.; Sarrazin, C.; Wedemeyer, H. **Hepatology – a clinical textbook**. Duesseldorf, Alemanha: Flying Publisher, 2009. p. 25-36.
- WEINER, A. J. et al. Variable and hypervariable domains are found in the regions of HCV corresponding to the flavivirus envelope and NS1 proteins and the pestivirus envelope glycoproteins. **Virology**, v. 180, p. 842-848, 1991.
- YOUNOSSI, Z.; KALLMAN, J.; KINCAID, J. The effects of HCV infection and management on health-related quality of life. **Hepatology**, v. 45, p. 806-818, 2007.
- YUEN, M. F. et al. HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B in Asian patients: replicative level and risk of hepatocellular carcinoma. **Gastroenterology**, v. 135, n. 4, p. 1192-1199, 2008.

ANEXO A – PROTOCOLO**PROTOCOLO HEPATITES B E C**

Data de avaliação do prontuário: ___ / ___ / ___

Parte 1 – Identificação

1.1 Número de registro na pesquisa: _____		_ _ _
1.2 Número do prontuário HEM: _____		_ _ _ _ _ _ _
1.3 Data de Nascimento: ___ / ___ / _____		_ _ _ _ _ _ _
1.4 Cor: Branco – 1 Negro – 2 Pardo – 3 Amarelo – 4 Indígena – 5 Ignorado – 6		_
1.5 Idade completa em anos até a data da revisão de prontuário: _____		_ _
1.6 Escolaridade: Nenhuma – 1 De 1 a 3 – 2 De 4 a 7 - 3 De 8 a 11 – 4 12 ou mais – 5 Ignorado - 6		_
1.7: Naturalidade _____		_ _ _ _ _ _ _
1.8 Município onde reside atualmente: _____ UF _____		_ _ _ _ _ _ _ _
1.9 Profissão: _____ (vide lista CBO)		_ _ _ _ - _ _
1.10 Sexo: Masculino – 1 Feminino – 2		_
1.11 Data de admissão no HEM: ___ / ___ / _____		_ _ _ _ _ _ _

Parte 2 – Fatores de risco

2.1 Alcoolismo: Presente – 1 Ausente – 2 Não registrado – 9		_
2.2 Tabagismo: Presente – 1 Ausente – 2 Não registrado – 9		_
2.3 Sexual: Relação sexual com homens – 1 Relação sexual com mulheres – 2 Relação sexual com homens e mulheres – 3 Não registrado – 4 Ignorado – 9		_
2.4 Sanguínea: Uso de drogas injetáveis – 1 Transfusão sanguínea – 2 Tratamento/hemotransfusão para hemofilia – 3 Acidente com material biológico com soroconversão em menos de 6 meses – 4 Não relatado - 5 Sem fator de risco - 6 Ignorado – 9		_

2.5 Transmissão vertical para hepatites: Positivo – 1 Negativo – 2 Não registrado – 9	<input type="checkbox"/>
2.6 Institucionalizado: Creche – 1 Penitenciária – 2 Escola – 3 Hospital/Clinica – 4 Asilo – 5 Outras – 6 Não institucionalizado – 7 Ignorado – 9	<input type="checkbox"/>
2.7 Agravos associados: HIV/AIDS – 1 Outras DSTs - 2 Sem agravos associados - 3 Não registrado – 9	<input type="checkbox"/>
2.8 Contato com paciente portador de HBV ou HBC: Sim, há menos de 6 meses – 1 Sim, há mais de 6 meses – 2 Não – 3 Ignorado – 4	<input type="checkbox"/>
2.9 Se sim para 2.8, o contato foi: Sexual – 1 Domiciliar (não sexual) – 2 Ocupacional – 3	<input type="checkbox"/>
2.10 Vacinado para HBV: Completa – 1 Incompleta – 2 Não vacinado – 3 Ignorado – 4	<input type="checkbox"/>
2.11 O paciente foi submetido ou exposto a: Medicamentos injetáveis – 1 Drogas injetáveis – 2 Drogas inaláveis ou crack – 3 Três ou mais parceiros em um ano – 4 Transplante- 5 Tatuagem – 6 <i>Piercing</i> – 7 Acupuntura – 8 Tratamento cirúrgico – 9 Tratamento dentário – 10 Hemodiálise – 11 Acidente perfuro-cortante – 12 Não registrado – 13 Não exposto a risco – 14 Material biológico - 15	<input type="checkbox"/>
Parte 3 – Sorologias	
3.1 Anti-HAV - IgM: Reagente – 1 Não reagente – 2 Inconclusivo – 3 Não realizado – 4	<input type="checkbox"/>
3.2 HbsAg: Reagente – 1 Não reagente – 2 Inconclusivo – 3 Não realizado – 4	<input type="checkbox"/>
3.3 Anti-Hbc IgM: Reagente – 1 Não reagente – 2 Inconclusivo – 3 Não realizado – 4	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
3.4 Anti-Hbc (total): Reagente – 1 Não reagente – 2 Inconclusivo – 3 Não realizado - 4	<input type="checkbox"/>
3.5 Anti-HBs: Reagente – 1 Não reagente – 2 Inconclusivo – 3 Não realizado - 4	<input type="checkbox"/>
3.6 HbeAg: Reagente – 1 Não reagente – 2 Inconclusivo – 3 Não realizado – 4	<input type="checkbox"/>
3.7 Anti-Hbe: Reagente – 1 Não reagente – 2	<input type="checkbox"/>

Inconclusivo – 3 Não realizado – 4	
3.8 Anti-HCV: Reagente – 1 Não reagente – 2 Inconclusivo – 3 Não realizado - 4	<input type="checkbox"/>
3.9 HCV-RNA: Reagente – 1 Não reagente – 2 Inconclusivo – 3 Não realizado - 4	<input type="checkbox"/>
3.10 PCR HVC (PCR qualitativo): Genótipo 1 – 1 Genótipo 2 – 2 Genótipo 3 – 3 Genótipo 4 – 4 Não realizado - 5	<input type="checkbox"/>
3.11 PCR HCV (quantitativo): _____ cópias/mL	
3.12 Elisa HIV: Reagente – 1 Não reagente – 2 Inconclusivo – 3 Não realizado - 4	<input type="checkbox"/>
3.13 Elisa HTLV: Reagente – 1 Não reagente – 2 Inconclusivo – 3 Não realizado - 4	<input type="checkbox"/>
Parte 4 – Sintomas / Exames laboratoriais (preencher somente se sorologias para hepatite B e/ou C positivas)	
4.1 Febre: Sim – 1 Não – 2 Não registrado - 3	<input type="checkbox"/>
4.2 Epistaxe: Sim – 1 Não – 2 Não registrado - 3	<input type="checkbox"/>
4.3 Adinamia: Sim – 1 Não – 2 Não registrado - 3	<input type="checkbox"/>
4.4 Hiporexia: Sim – 1 Não – 2 Não registrado - 3	<input type="checkbox"/>
4.5 Dor abdominal: Sim – 1 Não – 2 Não registrado - 3	<input type="checkbox"/>
4.6 Diarréia: Sim – 1 Não – 2 Não registrado - 3	<input type="checkbox"/>
4.7 Hepatomegalia: Sim – 1 Não – 2 Não registrado - 3 A – Distância Ax: _____ cm <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> B – Distância RCD: _____ cm <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
4.8 Esplenomegalia: Sim – 1 Não – 2 Não registrado - 3 A – Distância RCE: _____ cm <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> B – Boyd: _____ <input type="checkbox"/>	
4.9 Anemia: Sim – 1 Não – 2 Não registrado - 3 A – Hb: _____ <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> B – Ht: _____ <input type="checkbox"/>	
4.10 Plaquetopenia: Sim – 1 Não – 2 Não registrado - 3 A – Contagem de plaquetas: _____/mm3 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
4.11 Icterícia: Sim – 1 Não – 2 Não registrado - 3	<input type="checkbox"/>
4.12 Acolia fecal: Sim – 1 Não – 2 Não registrado - 3	<input type="checkbox"/>
4.13 Colúria: Sim – 1 Não – 2 Não registrado - 3	<input type="checkbox"/>

4.14 Náuseas/vômitos: Sim – 1 Não – 2 Não registrado - 3	<input type="checkbox"/>
4.15 Ascite: Sim – 1 Não – 2 Não registrado - 3	<input type="checkbox"/>
4.16 Confusão mental: Sim – 1 Não – 2 Não registrado - 3	<input type="checkbox"/>
4.17 Insuficiência renal: Sim – 1 Não – 2 Não registrado - 3	<input type="checkbox"/>
4.18 HDA: Sim – 1 Não – 2 Não registrado - 3	<input type="checkbox"/>
4.19 HDB: Sim – 1 Não – 2 Não registrado - 3	<input type="checkbox"/>
4.20 TGO elevada: Sim – 1 Não – 2 Não registrado – 3 Valor do exame mais elevado: _____ Data: __ / __ / __	<input type="checkbox"/>
4.21 TGP elevada: Sim – 1 Não – 2 Não registrado – 3 Valor do exame mais elevado: _____ Data: __ / __ / __	<input type="checkbox"/>

**Parte 5 – Exames de imagem/classificações
(preencher somente se sorologias para hepatite B e/ou C positivas)**

5.1 US abdominal: Sim – 1 Não registrado - 2 Não realizado - 3
Achados:

5.2 Biópsia hepática: Sim – 1 Não registrado – 2
Não realizado – 3

Achados:

5.3 Metavir: A __ F __

**Parte 6 – Tratamento
(preencher somente se sorologias para hepatite B e/ou C positivas)**

4.1 Droga: _____

A – Dose diária: _____mg/dia

B – Dose por peso: _____mg/kg/dia

C – Data de início do uso: __/__/_____

D – Data do término do uso: __/__/_____

E – Tempo de uso: _____ dias

F – Via de administração: VO – 1 IM – 2 IV – 3

4.2 Droga: _____

A – Dose diária: _____mg/dia

B – Dose por peso: _____mg/kg/dia

C – Data de início do uso: __/__/_____

D – Data do término do uso: __/__/_____

E – Tempo de uso: _____ dias

F – Via de administração: VO – 1 IM – 2 IV – 3

4.3 Droga: _____	
A – Dose diária: _____ mg/dia	
B – Dose por peso: _____ mg/kg/dia	
C – Data de início do uso: ____/____/____	
D – Data do término do uso: ____/____/____	
E – Tempo de uso: _____ dias	
F – Via de administração: VO – 1 IM – 2 IV – 3	

Parte 5 – Efeitos colaterais
(preencher somente se sorologias para hepatite B e/ou C positivas)

Data de início:	
5.1 Náusea/vômitos: ____/____/____	
5.2 Mialgia: ____/____/____	
5.3 Cefaleia: ____/____/____	
5.4 Anorexia: ____/____/____	
5.5 Artralgia: ____/____/____	
5.6 Dor abdominal: ____/____/____	
5.7 Palpitações: ____/____/____	
5.8 Parestesias: ____/____/____	
5.9 Febre: ____/____/____	
5.10 Rash: ____/____/____	
5.11 Alterações do paladar: ____/____/____	
5.12 Alterações comportamentais: ____/____/____	
5.13 Insuficiência renal: ____/____/____	
5.14 Pancreatite: ____/____/____	
5.15 Cardiotoxicidade: ____/____/____	
5.16 Distúrbio hidroeletrólítico: ____/____/____	
5.17 Mielotoxicidade: ____/____/____	
5.18 Flebite: ____/____/____	

Parte 6 – Evolução
(preencher somente se sorologias para hepatite B e/ou C positivas)

6.1 Tempo de acompanhamento: _____ meses	
6.2 Cura – 1 Óbito – 2 Recidiva – 3	