



ARTIGO DE REVISÃO

Hepatites virais: atualização*Viral hepatitis: update***Cristina T. Ferreira¹, Themis R. Silveira²****Resumo**

Objetivo: os autores apresentam uma revisão dos diferentes tipos de hepatite viral na infância. São discutidos, com ênfase especial, os aspectos clínico-laboratoriais e evolutivos das formas mais freqüentes da doença.

Métodos: Foram selecionados, através de Medline, os artigos mais significativos publicados nos últimos anos sobre hepatite viral na infância. As características epidemiológicas são discutidas, sempre que possível, levando em conta dados brasileiros.

Resultados: A presente revisão analisa as hepatites causadas por agentes que têm em comum a origem viral e o hepatotropismo mas que determinam doenças com diferenças marcantes sobretudo quanto a evolução e prognóstico. Em relação ao vírus B, por exemplo o paciente pode apresentar desde um simples estado de portador até hepatite aguda, hepatite crônica, cirrose ou carcinoma hepatocelular. Os vírus causadores de hepatite atualmente conhecidos são seis: A, B, C, D, E, G.

Conclusões: a hepatite viral é uma doença causada por um dos 6 diferentes tipos de vírus hepatotrópicos e se manifesta através de uma ampla variedade de apresentações clínicas. No Brasil há uma distribuição irregular dos vírus da hepatite; em algumas regiões prevalece o VHB, em outras ele é pouco prevalente. As infecções virais são as causas mais importantes e freqüentes de doença hepática em crianças no Brasil. A presente revisão se constitui em uma atualização das hepatites virais na infância.

J. pediatr. (Rio J.). 1997; 73(6):367-376: hepatites virais, vírus.

Introdução

No mundo inteiro, as infecções virais são as causas mais importantes de doença hepática. Hepatite Viral é uma infecção sistêmica em que as manifestações predominantes são decorrentes da lesão e disfunção hepática¹. O termo Hepatite Viral geralmente se refere aos vírus hepatotrópicos atualmente conhecidos (A, B, C, D, E, G) que são responsáveis por mais do que 90% dos casos de hepatite aguda².

Abstract

Objective: The authors present an update related to different types of viral hepatitis in infancy. The clinic-laboratorial and special outcome aspects are presented.

Methods: The most important articles about viral hepatitis were selected through Medline. The epidemiologic and clinical characteristics related to the subject are reported with emphasis on Brazilian data.

Results: This review analyzes the diseases caused by agents that have in common the viral origin and the hepatotropism, but the hepatitis are different particularly in those aspects related to outcome and prognosis. The B virus, for example, may be related to healthy asymptomatic carrier to acute hepatitis, chronic disease, cirrhosis and hepatocellular carcinoma. To date the known viruses are six: A, B, C, D, E and G.

Conclusions: Viral hepatitis is a disease caused by one of the 6 different hepatotropic viruses which originate a wide range of clinical presentations. The viral distribution in Brazil is irregular; in some regions the B virus is prevalent, in others it is rare. The viral infections are the most important and the most frequent causes of liver disease in Brazilian children. The present review is to update viral hepatitis in infancy.

J. pediatr. (Rio J.). 1997; 73(6):367-376: hepatitis, viral, virus.

Apesar de haver várias evidências sugerindo a existência de candidatos à vírus F da hepatite, ele ainda não foi identificado. Os vírus da hepatite causam uma ampla variedade de apresentações clínicas que vão desde um estado de portador assintomático, hepatite aguda, fulminante ou crônica até cirrose hepática e carcinoma hepatocelular. Além da origem viral, os diferentes tipos têm em comum o fato de que os hepatócitos são lesados, originando uma resposta inflamatória. Entretanto, as suas expressões clínicas, os seus cursos e as suas conseqüências são diferentes, fazendo com que um diagnóstico de hepatite viral, nos dias atuais, seja incompleto, a menos que a etiologia fique esclarecida². Na Figura 1, encontram-se algumas das características dos

1. Médica Gastroenterologista pediátrica. Mestre em Hepatologia.

2. Médica Gastroenterologista pediátrica. Doutora em Genética. Professor Adjunto de Pediatria da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Chefe na Unidade de Gastroenterologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

diferentes vírus, assim como das hepatites por eles causadas.

O objetivo da presente revisão é fazer uma atualização das Hepatites Virais, discutindo o que “há de novo” nesse assunto que apresentou uma evolução tão rápida nos últimos anos. Serão apresentados aspectos selecionados no que diz respeito à biologia molecular, patogênese, terapia e prevenção dos diferentes vírus da hepatite.

Hepatite A (HVA)

A Hepatite Viral Aguda A é uma doença autolimitada, geralmente benigna, que não evolui para a cronicidade. Apesar de ser raramente associada à falência hepática fulminante, ocasionando eventual mortalidade (0,1% nos pacientes de menos de 14 anos), ainda é uma causa significativa de morbidade tanto nos países em desenvolvimento como nos desenvolvidos¹. Novos aspectos da hepatite A dizem respeito à biologia molecular do vírus, à maior frequência das formas atípicas, assim como à prevenção da doença através da vacina.

A arquitetura básica do vírus A consiste em uma partícula sem envelope, que contém um genoma RNA, sendo o vírus classificado como pertencente à família *Picornaviridae*¹⁻³. Evidências moleculares levaram, a partir de 1991, à reclassificação do vírus HVA em um novo gênero da família *Picornaviridae*: hepatovírus¹⁻³.

Em anos recentes, muita informação se acumulou no que diz respeito à estrutura molecular do genoma do vírus da HVA. Em 1981, um DNA complementar clonado foi obtido de uma porção do genoma do vírus A, e, em 1983, acima de 90% desse genoma estava clonado⁴.

Apenas um sorotipo do vírus A tem sido reconhecido, apesar de diferenças genotípicas terem sido encontradas em isolados de diferentes localizações geográficas¹⁻³. Assim, estudos clínicos demonstram que a imunoglobulina e a vacina protegem os indivíduos de infecção por vírus A em qualquer lugar do mundo³.

O vírus replica nos hepatócitos e é excretado nas fezes, através da bile. Baixos níveis de viremia têm sido encontrados durante infecção aguda¹.

Quatro tipos de manifestações clínicas atípicas de Hepatite A têm sido descritos¹. O primeiro é a forma colestática da hepatite, em que o período de icterícia dura mais do que 12 semanas e é acompanhado de prurido importante. A colestase, em geral, resolve-se espontaneamente. O segundo tipo é a forma bifásica ou recorrente, na qual depois de um curso normal, com diminuição ou até resolução dos sintomas e das alterações bioquímicas, há uma ou duas reagudizações, com recorrência da icterícia e elevação importante das aminotransferases, persistência do IgM anti-HVA e recorrência também da excreção fecal de vírus A^{1,5}. Qualquer uma das duas formas citadas anteriormente pode ser associada à manifestações extra-hepáticas, usual-

| | A | B | C | D | E | G |
|-------------------------|--------------|-----------------------------------|-----------------------|--------------------|--------------|----------------|
| Vírus | HAV | HBV | HCV | HDV | HEV | HGV |
| Família | picornavírus | hepadnavírus | flavivírus | satélite (viróide) | calicivírus | flavivírus |
| Genoma | RNA | DNA | RNA | RNA | RNA | RNA |
| Transmissão | fecal-oral | parenteral sexual | parenteral esporádica | parenteral sexual | fecal-oral | parenteral (?) |
| Incubação (dias) | 15-45 | 30-180 | 15-150 | 30-180 | 15-60 | (?) |
| Antígenos | HAV Ag | HBs Ag HBc Ag Hbe Ag | HCV Ag | HDV Ag | HEV Ag | HGV Ag |
| Diagnóstico | IgM anti-VHA | IgM anti-HBC HBS Ag VHB DNA | anti-VHC VHC RNA | IgM anti VHD | IgM anti-VHE | VHG RNA |
| Forma crônica | não | sim | sim | sim | não | sim (?) |
| Vacina | sim | sim | não | sim (hepatite B) | não | não |

Figura 1 - Características dos vírus e dos diferentes tipos de hepatite

mente mediadas por imunocomplexos¹. Embora na hepatite A típica um *rash* cutâneo possa ser visto em mais do que 14% dos casos e artralgiias em 11% ou mais, nas formas prolongadas, vasculite cutânea e artrite das extremidades inferiores, associadas à crioglobulinemia, podem ser vistas¹. Por último, existe sugestão de que hepatite viral aguda A possa servir, em indivíduos suscetíveis, como um “gatilho” de hepatite auto-imune^{1,6}. Algumas pessoas que apresentam um defeito nos linfócitos T supressores poderiam desenvolver hepatite crônica auto-imune quando entrassem em contato com o vírus da HVA⁶.

Epidemiologia

A HVA tem distribuição universal e é transmitida basicamente pela via fecal-oral, sendo a água e os alimentos contaminados por fezes com vírus A os grandes veículos de propagação da doença. A transmissão é mais comum quando há contato pessoal íntimo e prolongado do doente com um indivíduo suscetível à infecção. Conseqüentemente, os fatores de risco são o convívio familiar e agrupamentos de pessoas (militares, prisões, creches, instituições)⁷. Água contaminada pode provir de esgotos que, de alguma forma, entram em contato com os alimentos. O vírus A pode sobreviver de 12 semanas a 10 meses na água. Os crustáceos e moluscos podem reter e acumular o vírus 15 vezes mais do que o nível original na água. Viagens para países endêmicos é outro fator de risco, principalmente nos países onde a prevalência não é significativa. Calcula-se que 50% dos indivíduos com hepatite A não têm fator de risco identificado, inferindo deste fato que o contato com uma pessoa infectada seja a fonte provável⁷. Há estudos que sugerem que os recém-nascidos propagam o vírus por um período mais longo de tempo, devido a imunidade ainda não bem desenvolvida⁸. Yotsuyanagi e colaboradores⁹ demonstraram através de PCR que os adultos também podem propagar o vírus nas fezes por mais do que 3 meses depois do início da doença, e mesmo depois da normalização dos níveis séricos de transaminases.

O Brasil é considerado um país de alta endemicidade para o vírus A, pois dados epidemiológicos mostram que aproximadamente 90% da população adulta tem anticorpo anti-HVA total e que a maioria das crianças já é imune ao vírus A aos 10 anos de idade^{10,11}. Entretanto, devido as enormes variações socioeconômicas no Brasil, há uma grande diversidade na prevalência de infecção pelo vírus A.

Levantamentos realizados por Schatzmayr e Yoshida¹² em 5 hospitais brasileiros em São Paulo, Rio de Janeiro e Goiás mostraram que, nas áreas urbanas, a infecção pelo vírus A se instala em indivíduos jovens, mercê das condições deficientes de saneamento básico e de higiene pessoal. Um estudo em São Paulo mostrou que 75% das crianças de 2 a 11 anos e 100% das com mais de 8 anos, de baixo nível socioeconômico, apresentavam anticorpo anti-HVA positivo. No grupo de nível socioeconômico considerado médio, o aumento foi proporcional à idade, atingindo 87% na faixa dos 16 aos 20 anos¹³.

Abuzwaida e colaboradores¹⁰ referem a prevalência do anticorpo anti-HVA em mais de 90% das crianças, aos 4 anos de idade, provenientes de favelas do Rio de Janeiro. Segundo Ferraz¹⁴, 95% das crianças pré-escolares de classes socioeconômicas mais baixas já mostram presença de anticorpo anti-HVA. Em populações indígenas brasileiras, aproximadamente 90% das crianças com menos de 4 anos de idade já evidenciam contato prévio com o vírus da HVA¹⁴. Um estudo realizado em Goiás, em 1990, com 400 crianças e adolescentes de baixo nível socioeconômico, revelou uma prevalência de 90,5%¹⁵. Em Goiânia, um estudo realizado nos anos de 1991 e 1992, com 397 meninos de/na rua mostrou uma prevalência média de 90,4%, variando de 80 a 92,9% para as idades de 7 a 21 anos¹⁶. O mesmo grupo de autores estudou a prevalência e os fatores de risco para Hepatite A em outras 310 crianças de creches em Goiânia, de 3 meses e 9 anos. A prevalência total para os marcadores anti-VHA foi de 69,7%, e o fator de risco identificado como significativo foi o tempo de permanência na creche, ou seja, as crianças que ficavam 1 ano ou mais na creche apresentavam 4,7 vezes mais chance de contrair HVA do que aquelas que ficavam 1 mês¹⁷.

Em Porto Alegre, encontramos uma prevalência de 51% nas crianças e adolescentes de 1 a 19 anos de baixo nível socioeconômico e de apenas 11% naqueles de alto nível socioeconômico¹⁸ (Figura 2).

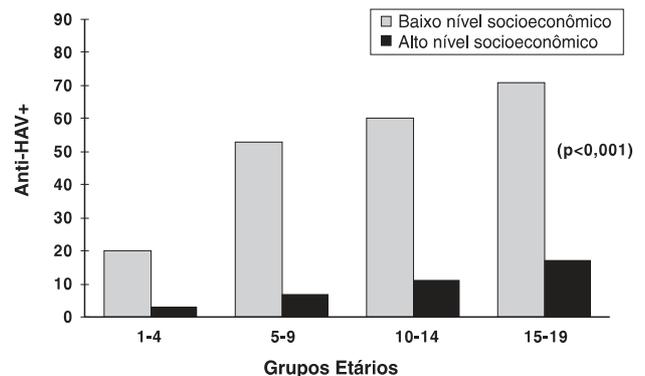


Figura 2 - Prevalência do anti-HAV em duas populações economicamente diferentes de Porto Alegre, de acordo com os grupos etários

Todas essas variações no Brasil mostram que, ao mesmo tempo em que a Hepatite Viral A é endêmica em nosso meio, há também pessoas suscetíveis que são alvo fácil para infecções pelo vírus A. Esse fato torna a vacina da Hepatite A muito importante e de indicação precisa.

Tratamento e Profilaxia

O tratamento da hepatite viral aguda A é apenas sintomático. O importante é a profilaxia, que pode ser realizada

através da imunoglobulina e, atualmente, da vacina. As recomendações de 1996 da Academia Americana de Pediatria, no que diz respeito a profilaxia pré e pós-exposição ao vírus da hepatite A, estão nas Figuras 3 e 4. A vacina da hepatite A, feita com vírus inativados, é altamente imunogênica e segura, podendo ser aplicada em 2 ou 3 doses.

| Idade do paciente | Exposição provável | Profilaxia recomendada |
|-------------------|--------------------|---|
| < 2 anos | < 3 meses | * Ig 0,02 ml/kg |
| | 3 - 5 meses | Ig 0,06 ml/kg |
| | mais longa | Ig 0,06 ml/kg na partida e a cada 5 meses depois vacina |
| > 2 anos | < 3 meses | vacina HVA ou Ig 0,02 ml/kg |
| | 3-5 meses | vacina HVA ou Ig 0,06 ml/kg |
| | mais longa | vacina HVA |

* Ig = Imunoglobulina

Figura 3 - Recomendações para profilaxia pré-exposição contra HVA (para viagens)

Vacina

Vacinas de vírus vivos atenuados e de vírus inativados contra HVA foram desenvolvidos⁷. A vacina fabricada com vírus inativados por formalina é atualmente comercializada (HAVRIX SKB e Vaqta Merck) e já provou que é altamente imunogênica e segura^{7,19,20}. Estudos clínicos, realizados em vários lugares do mundo, já envolvem mais do que 50.000 pessoas e mais do que 120.000 doses de vacinas, provando que ela é clinicamente bem tolerada e altamente eficaz²¹.

Comparada com a vacina da Hepatite B, ela tem a vantagem de produzir, em indivíduos saudáveis, 100% de seroconversão com apenas 2 doses. A única desvantagem é que, quando co-administrada com imunoglobulinas, a vacina da Hepatite A produz menores níveis de anticorpos protetores²².

A vacinação universal seria o ideal para diminuir progressivamente a incidência da HVA, terminando por erradicá-la.

Hepatite B (HVB)

A hepatite causada pelo vírus B é uma das infecções virais mais frequentes no mundo. Dois novos aspectos da infecção pelo HVB têm sido muito discutidos mais recentemente: a biologia molecular e a patogênese da infecção por um lado, e a vacinação preventiva e terapêutica com DNA, por outro.

| Pessoa exposta | Tratamento quando a fonte for | | |
|---|--|-------------------|---|
| | HBsAg-positiva | HBsAg-negativa | Desconhecida ou não testada |
| Não vacinada | Administrar uma dose de imunoglobulina* e iniciar vacina | Iniciar vacina | Iniciar vacina |
| Previamente vacinada Sabidamente imunizada | Testar a pessoa exposta para anti-HBs** 1. Se adequado, nenhum tratamento 2. Se inadequado, reforço da vacina | Nenhum tratamento | Nenhum tratamento |
| Sabidamente não imunizada | Duas doses de imunoglobulina ou uma dose de imunoglobulina ¹ mais uma dose de vacina | Nenhum tratamento | Se a fonte foi de alto risco, tratar como se a fonte fosse HBsAg-positiva |
| Desconhece o estado de imunidade | Testar a pessoa exposta para anti-HBs** 1. Se inadequado, uma dose de imunoglobulina* mais uma dose de reforço da vacina 2. Se adequado, nenhum tratamento | Nenhum tratamento | Testar a pessoa exposta para anti-HBs** 1. Se inadequado, uma dose de reforço da vacina 2. Se adequado, nenhum tratamento |

* dose da imunoglobulina: 0,06mL/kg, IM

** anti-HBs adequado: > 10mLU

Fonte: Centers for Disease Control and Prevention, 1991

Figura 4 - Recomendações quanto à profilaxia da hepatite B após exposição percutânea a sangue que contém (ou possivelmente contém) HBsAG

O vírus B humano pertence ao grupo de vírus animais conhecido como *Hepadnaviridae*. O vírus B é o único dos hepadnavírus que afeta humanos e primatas não-humanos¹. Embora os chimpanzés e os primatas sejam suscetíveis à infecção e sejam usados como modelos animais, eles não servem como reservatórios²³.

O genoma do vírus B, de dupla hélice parcial de DNA, replica-se através de um intermediário RNA, usando a sua própria transcriptase reversa^{1,23}.

Já se conhece bastante o genoma do vírus B, que é constituído de 4 genes: S,C,P e X. Esses genes regulam a seqüência de produção de proteínas virais no ciclo replicativo do vírus. O gen S e sua fração Pré-S induzem a produção das proteínas da camada externa, não infecciosa. Essas proteínas constituem o antígeno de superfície da hepatite B - HBsAg -, que é o envelope viral. Análises dos subdeterminantes do HBsAg têm revelado múltiplos sorotipos do vírus da hepatite B, mas o determinante a é encontrado em todos os isolados. Anti-HBs é dirigido contra esse determinante, promovendo proteção contra todos os sorotipos¹. O gen C é responsável pelas proteínas do núcleo capsídeo relacionadas com infecciosidade, que é o antígeno do "core" da hepatite B - HbcAg. Junto com o gen pré-C, o gen C codifica uma proteína precursora do antígeno "e" - HBeAg. O HbcAg é encontrado no tecido hepático e excepcionalmente no soro. O HBeAg, que é um antígeno solúvel, apresenta-se no soro de pacientes com replicação do vírus B²⁴. O gen P está relacionado à atividade da HVB-DNA polimerase, importante enzima (transcriptase reversa), de difícil determinação, localizada no "core" viral, relacionada ao processo de replicação viral. O DNA do vírus B também se localiza no core, mas pode ser encontrado no hepatócito ou no sangue circulante. O HVB-DNA é o marcador disponível que melhor reflete replicação viral^{23,24}.

Por último, o gen X especifica a proteína X, que parece ter um papel na regulação da expressão do vírus B, estimulando a transcrição e a replicação viral. Esse antígeno ainda está em estudo e, até o momento, não tem aplicação clínica maior²⁴. Em resposta à produção dessas proteínas virais (HBsAg, HbcAg, HBeAg), o organismo produz anticorpos (anti-HBs, anti-Hbc, anti-HBe). A interpretação do significado clínico desses marcadores virais permite estabelecer o diagnóstico: se há replicação viral e a evolução para a cura ou para a cronicidade²⁴ (Tabela 1).

A patogênese da infecção pelo vírus B não está ainda completamente esclarecida. A existência de indivíduos infectados, sem evidência de doença parenquimatosa, indica que o vírus B pode não ser diretamente citopático. Várias evidências sugerem que a HVB é predominantemente imunomediada²⁵.

Mutações que afetam todas as cadeias de leitura do genoma do vírus B já foram descritas¹. O grupo mais estudado são os mutantes do pré-core, que resultam na falta de produção do HbcAg, mesmo na presença de replicação viral ativa. Mutações nos genes S ou pré-S, que codificam

Tabela 1 - Significado dos marcadores sorológicos das hepatites virais

| Significado dos marcadores sorológicos das hepatites virais | |
|---|--|
| Hepatite A | |
| Anti-HVA IgM | Hepatite aguda A |
| Anti-HVA Ig G | Imunidade à hepatite A por infecção passada, imunização ativa ou passiva |
| Hepatite B | |
| HBs Ag | Infecção pelo vírus B, aguda ou crônica ou estado de portador |
| Anti-HBc IgM | Altos títulos (>600) hepatite aguda Baixos títulos infecção crônica |
| Anti-HBc IgG | Exposição passada ao vírus B (com HBs Ag negativo) Infecção crônica (com HBs Ag positivo) |
| Anti-HBs | Imunidade à hepatite B, pós-infecção ou imunização ativa ou passiva |
| HBe Ag | Estado altamente infectante em infecção aguda ou crônica |
| Anti-HBe | Estado menos infectante no paciente HBsAg +, exceto no mutante "e minus" |
| DNA polimerase | Indicador mais sensível e específico de infecção viral persistente |
| PCR | Técnica mais sensível, detectando 10 genomas/ml |
| Hepatite C | |
| Anti HCV | Contato com vírus C |
| PCR | Genoma do vírus, infecção ativa |
| Hepatite D | |
| Anti-HDV IgM | Infecção aguda ou crônica |
| Anti-HDV IgG | Infecção crônica (altos títulos e IgM +) Infecção passada (baixos títulos com IgM -) |
| Hepatite E | |
| Anti-HEV IgM | Infecção atual |
| Anti-HEV IgG | Infecção passada |
| PCR | Genoma do vírus |
| Hepatite G | |
| Anti HGV | Contato com o vírus G |
| PCR | Genoma do vírus |

as proteínas do envelope, causam infecções nas quais o HBsAg é indetectável, mas são encontrados HbcAg e HVB-DNA^{1,23,24}. O significado clínico dos mutantes do o vírus B na infância ainda não está bem estabelecido¹.

A hepatite aguda pelo vírus B ocorre em todas as faixas etárias, sendo mais freqüente em adultos²⁴. Os fatores que determinam o curso clínico da infecção em cada indivíduo não está esclarecido²⁵. O vírus B, ao contrário do A e do E, pode permanecer no organismo humano por período superior a 6 meses, prolongando-se durante anos, caracterizando o estado de portador²⁴. Embora a infecção pelo vírus B

seja menos comum na criança do que no adulto, tem sido bem estabelecido que a probabilidade de a infecção se tornar crônica é inversamente proporcional à idade de aquisição do vírus¹. Infecção crônica pelo vírus B está associada ao risco de desenvolver carcinoma hepatocelular, tumor muito prevalente nas áreas onde o vírus da hepatite B é endêmico¹. Embora carcinoma hepatocelular é mais freqüentemente detectado após, pelo menos, 20 anos de infecção com HBV, casos em crianças e mesmo lactentes já foram descritos^{26,27}. Geralmente o carcinoma hepatocelular ocorre em crianças cuja mãe é HBsAg positiva, proveniente de regiões de alta endemicidade²⁷. Lee e colaboradores²⁸ recentemente demonstraram, em Formosa, que a vacinação em massa contra hepatite B pode diminuir a incidência de carcinoma hepatocelular nas crianças.

Epidemiologia

Os achados epidemiológicos e modos de transmissão da HVB variam muito nas diferentes regiões do mundo, de acordo com a endemicidade do vírus nas populações. Aproximadamente 45% da população mundial vive em áreas geográficas com maior endemicidade para o vírus B. Nessas regiões, mais de 8% da população está cronicamente infectada²⁴. O vírus B é encontrado em altas concentrações no sangue de indivíduos infectados e em concentrações moderadas no sêmen, secreção vaginal e saliva. Fatores de risco para aquisição de vírus B incluem exposição parenteral a sangue e derivados, uso de drogas endovenosas, atividade homossexual, atividade heterossexual com múltiplos parceiros, instituições para retardados mentais, exposição ocupacional a sangue. Cerca de 40% das pessoas infectadas não têm fatores de risco identificáveis. Os fatores de risco para as crianças e os adolescentes incluem exposição perinatal (mãe HBsAg positivo), transmissão horizontal (morar na mesma casa onde há outras pessoas contaminadas) e exposição parenteral. Merece consideração especial a transmissão vertical da HVB, sobretudo nas regiões de alta prevalência. A transmissão mãe filho ocorre, em geral, quando as mães são HBsAg e HBeAg positivo. Entre os diversos aspectos relacionados com o desenvolvimento do HBsAg nos lactentes, devem ser ressaltados a titulação do HBsAg materno, a positividade do HBcAg na mãe, a presença de DNA polimerase, a positividade do HBsAg no sangue do cordão e a existência de irmãos HBsAg positivos. Em relação à prevalência da transmissão vertical, há diferenças nas regiões brasileiras: é pouco importante no Sul e bem mais elevada no Nordeste²⁹. Um grupo com alta prevalência são as crianças adotadas, que vêm de países de alta endemicidade (Ásia, África)¹. A prevalência da hepatite B varia de maneira ampla, dependendo da área geográfica. Em termos globais, aceita-se que mais de 1 bilhão de pessoas tenham sido infectadas pelo vírus B, mais de 350 milhões sejam portadoras crônicas, mais de 50 milhões de novas infecções ocorram a cada ano e mais de 2 milhões morram cada ano devido à hepatite B^{1,2}.

No Brasil, a infecção pelo vírus B apresenta diferentes níveis de endemicidade nas diversas regiões; é baixa no Sul (HBsAg menor do que 2%), intermediária no Norte e no Centro-Oeste (HBsAg entre 2 e 7%) e alta na Amazônia Ocidental (> 7%). Levando-se em consideração os índices cumulativos de infecção pelo vírus B nas populações ribeirinhas da Amazônia Ocidental, pode-se concluir que praticamente toda a população (atuais portadores mais indivíduos já imunes por infecções prévias) foi infectada pelo vírus B. Admite-se que, naquela região, cerca de 20% das crianças de 0 a 4 anos tenham sido infectadas pelo vírus; essa cifra sobe para 40% nas crianças com idade entre 5 e 9 anos e para mais de 80% naquelas com mais de 20 anos³⁰. Entre os índios, a positividade para os marcadores virais é extremamente elevada: no Alto Juruá alcança 97%, e entre os Yanomamis, de Roraima, atinge 98,5%³⁰.

Azevedo e colaboradores³¹ mostraram uma prevalência de 47,3% de algum marcador do vírus B, sendo 4,5% de HBsAg, em 222 crianças de 0 a 14 anos em 2 tribos indígenas do Parque do Xingu. Nessas mesmas tribos, a prevalência do HBsAg entre mulheres grávidas foi de 12%, todas anti-HBe positivas. Como não houvesse HBsAg positivo em nenhum paciente com menos de 1 ano, a conclusão dos autores foi que, nessas tribos, a transmissão era principalmente horizontal³¹.

Tratamento e Profilaxia

Terapia com Interferon-a recombinante tem sido usado, com resultados promissores, no tratamento de hepatite crônica por vírus B em crianças brancas³².

Aproximadamente 40% das crianças tratadas respondem ao tratamento apresentando normalização das aminotransferases e soroconversão do HBeAg. Entretanto, as crianças que não respondem continuam a apresentar replicação do vírus B e doença progressiva. Existem estudos sobre esquemas alternativos após falha do Interferon-a como o uso de Ribavirina, Lamivudine ou até, mais recentemente, Interferon- β ³⁰.

Vacina

Atualmente existem vacinas feitas por técnica de DNA recombinante comercialmente disponíveis^{1,24}. As vacinas induzem a formação somente de anti-HBs e não de anti-HBc. O esquema da vacina consiste em 3 doses intramusculares nos tempos 0, 1 mês e 6 meses. A terceira injeção serve como uma dose de reforço, elevando os níveis de anti-HBs a valores altos e sustentados¹. A vacina da hepatite B é altamente imunogênica nos recém-nascidos, nas crianças e em adultos normais, sendo menos eficiente em idosos e pacientes imunodeprimidos²⁴. Kim e colaboradores³³ demonstraram que 90% dos recém-nascidos prematuros respondem à vacina da hepatite B quando a primeira dose foi administrada após a saída do hospital. Crianças vacinadas ao nascer têm um alto nível de proteção por, pelo menos, 5 anos¹. Se a mãe é HBsAg positivo, a criança deve receber a vacina - 0,5ml (Engerix-SKB) IM na nádega - e a

imunoglobulina - HBIG 0,5 ml IM - nas primeiras 12 horas de vida. A vacina deve ser repetida com 1 e 6 meses de vida. Uma outra dose de imunoglobulina não está indicada. Esse esquema previne 95% das transmissões mãe-recém-nascido.

Vacinação com “naked DNA”, denominada vacinação transgênica somática, têm sido estudada mais recentemente com a finalidade de induzir uma resposta imune-humoral e/ou celular de longa duração²⁵. Além disso, dados preliminares sugerem que seria possível desenvolver uma vacina de DNA terapêutica, indutora das células T citotóxicas antígeno-específicas, com a finalidade de terminar com as infecções crônicas pelo vírus B²⁵.

Hepatite C (HVC)

O vírus C é o agente predominante das hepatites antigamente chamadas Não-A Não-B. É a maior causa das hepatites pós-transfusionais e das esporádicas. O vírus C é uma partícula pequena com envelope lipídico, que contém RNA em seu genoma e que é constituído por uma simples cadeia de leitura com duas regiões não-codificantes^{1,23,24}. O vírus C da hepatite tem similaridades com os flavivírus humanos e com os pestivírus animais, que são atualmente considerados membros da mesma família: *Flaviviridae*¹⁻³. Já foram identificados diversos genótipos do vírus C, com vários subgrupos. Os genótipos estão relacionados a diferenças geográficas, à evolução clínica, ao prognóstico e à resposta terapêutica ao Interferon nas infecções crônicas¹. Além de diferentes genótipos, o vírus C é muito mutante e existem poucas evidências de que a infecção pelo vírus C confira imunidade à reinfeção por cepa homóloga. Assim, é possível existir infecções recorrentes pelo vírus C²⁴. Devido à esses fatos, não existe vacina contra o vírus C.

Os testes sorológicos (ELISA, RIBA) para determinação do anticorpo anti-HVC são importantes para eliminar doadores de sangue infectados e para o diagnóstico da Hepatite C. Na hepatite aguda C, o anti-HVC é detectado após 1 a 2 meses de doença. O primeiro teste introduzido, o ELISA-I, de primeira geração, reage apenas com um antígeno do vírus C, com resultados falso-positivos em 20% dos casos²⁴. O ELISA-II (2ª geração) emprega três antígenos, melhorando bastante a sensibilidade (93,9 a 100%) e a especificidade (97,9 a 100%) na determinação do anti-HVC. Atualmente, existem testes confirmatórios, que devem ser usados quando disponíveis, que são os RIBA. O anti-HVC da classe IgM não tem especificidade para hepatite aguda e foi observado também em infecções crônicas. A determinação do RNA do vírus pela reação em cadeia da polimerase (PCR) indica replicação, ou seja, infecção ativa no paciente com hepatite aguda ou crônica. Não dispomos então de um marcador para o diagnóstico de Hepatite C aguda; por isso, muitas vezes temos que recorrer à biópsia hepática para complementar a análise dos marcadores virais^{23,24}.

Embora a sintomatologia da hepatite aguda C possa ser semelhante à das outras hepatites, a apresentação clínica tende a ser mais leve e anictérica. Evolução fulminante é mais rara na infecção pelo vírus C. As transaminases podem flutuar, dificultando a avaliação da cura ou de cronificação. O achado mais característico da HVC é a sua propensão para a cronificação. Calcula-se que mais do que 80% das infecções possam tornar-se crônicas³⁴. Ao que tudo indica, a persistência do vírus no hospedeiro é devida a habilidade de mutações rápidas, passando a coexistir como distintas variantes, denominadas de “quasispecies”²⁴.

Tanto a cronicidade quanto a falta de imunidade sólida provavelmente resultem da existência dessas populações menores do vírus (quasispecies) com variações na sua seqüência. Essas conclusões são decorrentes de observações que demonstram que chimpanzés desenvolvem infecções repetidas pelo vírus da hepatite C, após 4 inoculações seqüenciais com o vírus, e crianças talassêmicas apresentam reinfeções após repetidas transfusões de sangue³⁴.

Epidemiologia

A prevalência do vírus C é variável nas populações. Estima-se que a prevalência de anticorpos anti-HVC oscila entre 0,5 e 1,5% em doadores voluntários de sangue, e se considera que a prevalência está subestimada nos países latino-americanos. Nos dias atuais, a hepatite C é raramente transmitida por transfusões, pois os testes excluem os doadores infectantes. De acordo com o National Institute of Health (NIH)³⁴, na última reunião de consenso, em março de 1997, após a introdução de exames sensíveis e eficazes para a detecção do VHC, o risco de adquirir hepatite C nos Estados Unidos, por transfusão de sangue, é atualmente 1 em cada 10.000 a 1 em cada 100.000 unidades transfundidas.

A exposição ao sangue e seus produtos é o maior fator de risco para aquisição do vírus C na faixa etária pediátrica. Embora a transmissão do vírus C por transfusão de sangue tenha diminuído significativamente nos últimos anos, o alto risco de desenvolver hepatite pós-transfusional no passado, aliado à propensão dessa infecção de se tornar crônica, explica o fato de a transfusão continuar sendo um importante fator de risco nos pacientes com hepatite crônica C. Outras rotas de transmissão parenteral do vírus C que têm sido descritas são drogas EV, hemodiálise, transplante de órgãos e lesões com agulhas ou objetos cortantes. Calcula-se que o uso de drogas EV é responsável por metade de todas as novas infecções e, talvez, por mais do que 50% das infecções crônicas³⁴. A transmissão perinatal do vírus C tem sido documentada, quando a mãe apresenta altos títulos de RNA viral, mas parece ser rara, a não ser que a mãe seja também HIV positivo. O risco estimado para a transmissão vertical não é maior do que 6% quando a mãe é HIV negativo³⁴. Parece não haver aumento do risco pela amamentação³⁴. Transmissão sexual e intrafamiliar têm sido sugeridas, mas os mecanismos permanecem obscuros,

pois o vírus C circula em baixos títulos no sangue de pessoas infectadas. O restante dos casos pode ser explicado por atividade sexual de alto risco, brincos, tatuagens e uso de cocaína intranasal³⁴. Em menos do que 10% dos casos não se descobre a rota de transmissão³⁴. Embora os fatores de risco para aquisição do vírus C sejam similares àqueles do vírus B, existem diferenças importantes. Primeiro, transfusão permanece sendo importante para o vírus C, mesmo que tenha diminuído bastante. Em segundo lugar, transmissão sexual e perinatal são importantes rotas de aquisição do vírus B, mas não o são para o vírus C.

Hepatite D (HDV)

O vírus Delta é considerado como defectivo ou satélite, pois ele necessita do vírus B para se replicar. O virion do vírus Delta é constituído pelo envelope do vírus B, o qual circunda o antígeno do Delta e o RNA viral². Então, o paciente deve ter infecção concomitante pelo vírus B, com HBsAg positivo, para que o Delta se instale. Co-infecção (quando o B e o D infectam o paciente ao mesmo tempo) causa uma hepatite aguda, com uma tendência maior a ser fulminante do que a B sozinha. Superinfecção (infecção pelo D em um portador crônico do B) também causa hepatite aguda e agrava hepatite B crônica^{1,2}.

Epidemiologia

O vírus D partilha semelhanças epidemiológicas com o vírus B quanto à sua forma de transmissão: parenteral e sexual^{1,23,24}.

Na América do Sul, curiosamente, o vírus D está praticamente restrito à Amazônia, especialmente ocidental. Em zonas de média endemicidade para o vírus B, como o Nordeste, estranhamente não há HVD²⁴. Azevedo e colaboradores³¹ não encontraram nenhuma criança de 0 a 14 anos com vírus D em duas tribos do Xingu.

A vacinação para o vírus B é eficiente em prevenir a infecção pelo VHD, exceção feita para os já portadores de vírus B.

Hepatite E (HVE)

Infecção pelo vírus E, que é transmitido pela via fecal-oral, pode ocorrer em epidemias ou em casos esporádicos em áreas endêmicas³⁵. Hepatite E é usualmente contraída através de água contaminada e sua transmissão intra-familiar tem uma importância menor³⁵. Casos esporádicos de hepatite E em crianças já foram documentados, mas a idade preferencial é dos 15 aos 40 anos^{1,2}. O achado mais característico do vírus E é a alta mortalidade (20%) que acarreta entre mulheres grávidas, que contraem o vírus no terceiro trimestre da gestação. De acordo com Khuroo e colaboradores³⁶, o vírus da hepatite E é comumente transmitido pelas mães infectadas aos seus recém-nascidos por via vertical, ocasionando morbidade perinatal e mortalidade significativas. Assim como a hepatite A, a infecção pelo

vírus E costuma ser aguda e autolimitada, com um período de incubação de 2 a 9 semanas³⁵. A frequência de infecções anictéricas ou subclínicas não é conhecida. Viremia persistente e hepatite crônica não foram documentadas. Não existe imunoprofilaxia ou tratamento para o vírus E.

O vírus da hepatite E é um vírus pequeno, esférico, sem envelope, com genoma RNA. As partículas virais já foram detectadas no soro, na bile e nas fezes de pessoas naturalmente infectadas e também em primatas experimentalmente infectados¹.

Evidências indicam que há somente um tipo de vírus ou somente 1 sorotipo do vírus E que é responsável pelas infecções das mais diversas regiões¹.

Epidemiologia

No final da década de 80 e início dos anos 90, os primeiros ensaios sorológicos mapearam o vírus E, que ocorria predominantemente na África e na Ásia. Na Europa e nas Américas, a doença parecia limitar-se a casos esporádicos provavelmente trazidos de áreas endêmicas. Em 1990, Velazques e colaboradores³⁷ relataram duas micro-epidemias entericamente transmitidas de hepatite Não-A Não-B no México. Mais tarde, outros casos foram descritos no México. Na América do Sul, desconhece-se a incidência e prevalência do vírus E, mas parece que esta é uma área propícia devido às condições socioeconômicas da maioria de sua população.

No Brasil, em 1993, Paraná e colaboradores³⁸, em Salvador, observaram positividade para o anti HVE-IgG em 3 casos entre 10 de hepatite Não-A Não-B esporádica. Esses mesmos autores, realizando análise sorológica para o vírus E (anti HVE-IgG) em 701 pacientes, encontraram uma positividade de 2% em doadores de sangue, 25% em portadores de Hepatite Aguda A, 11,5% dos com hepatite aguda B, 0% em hepatite aguda C, e em 26% dos pacientes com hepatite aguda Não-A Não-B Não-C. Em 390 pacientes hemodialisados não encontraram nenhum positivo, e em 30 portadores de Esquistossomose, também encontraram 3 positivos (10%). Focaccia e colaboradores³⁹ relataram a existência de hepatite E em São Paulo.

Hepatite G (HGV)

A importância patogênica do vírus G é ainda desconhecida⁴⁰. Recentemente, GBV-C e HGV, dois isolados do mesmo flavivírus, foram identificados no soro de pacientes com hepatite sem outra causa aparente e no soro de pacientes com hepatite pós-transfusional. Já foram identificados também em pacientes com as formas fulminantes e crônica. A maior rota de transmissão do vírus G é parenteral, ainda que pareça haver casos de transmissão esporádica.

Por um longo período, imaginou-se que haveria um outro agente viral causador de hepatite. Em 1967, Deinhardt e colaboradores⁴¹ demonstraram que o soro de um cirurgião de Chicago, com hepatite aguda, era capaz de causar hepatite em macacos, seriadamente. O agente foi

então designado vírus da hepatite GB⁴², sendo essas as letras iniciais do nome do cirurgião. Com os avanços da biologia molecular, novos agentes foram então clonados: GBV-A, GBV-B e GBV-C, sendo os dois primeiros de macacos, e, o último, uma espécie humana. Outro agente, mais recentemente identificado HGV, foi clonado de um paciente portador de uma hepatite crônica adquirida na comunidade e que transmitia hepatite para macacos⁴³.

As seqüências entre o GBV-C e o HGV tem uma homologia de mais do que 95%, e os dois são atualmente considerados isolados do mesmo vírus: vírus G da hepatite^{25,40}. Esses vírus têm menos do que 25% de homologia com o vírus C e os outros flavivírus⁴⁰.

O significado clínico e patogênico do vírus G ainda não está bem estabelecido, mas ele já foi encontrado em paciente com transfusão prévia, usuários de drogas EV, em pacientes com hepatites A, B e C, hemofílicos, hemodialisados, pacientes transplantados. O HGV é detectado em 6% dos pacientes com hepatite crônica esporádica^{40,44}. O agente é transmitido a chimpanzés sem causar aumento nas transaminases ou alterações na biópsia hepática. Parece ser mais prevalente na população do que o vírus C^{40,44}.

A hepatite aguda, associada ao vírus da hepatite G, parece ser usualmente leve, com modesto ou nenhum aumento das transaminases^{40,45}. Alter⁴⁵ relata que infecção persistente com o vírus G é comum, mas esse vírus não causa doença crônica e não afeta o curso clínico de pacientes com hepatites A, B ou C.

Sabe-se, então, que o vírus G é prevalente nas populações. O que resta saber é se ele é um patógeno humano importante ou simplesmente um inocente espectador⁴⁶. Como o vírus G é altamente prevalente no mundo inteiro e associa-se com doença leve ou não causa doença, é sugerido que se tenha em mente que ele é apenas um "turista acidental", que ocasionalmente viaja com outros vírus da hepatite⁴⁷. Esse ponto de vista é reforçado pelo fato de que a sua prevalência é maior em associação com os vírus B, C e HIV.

De acordo com publicações recentes^{45,48}, o vírus G parece ter um papel mínimo nas hepatites pós-transfusoriais e naquelas hepatites agudas adquiridas de forma esporádica na comunidade.

Pouco se conhece sobre a prevalência do vírus G no Brasil, mas há vários trabalhos em andamento.

Referências bibliográficas

- Jonas MM. Viral Hepatitis. In: Allan Walker W, ed. *Pediatric Gastrointestinal Disease*. 2ª ed. Missouri: Mosby-Year Book, Inc.; 1996. p. 1028-1051.
- Schaffner F. Introduction to viral hepatitis. In: Haubrich WS, ed. *Bockus Gastroenterology*. 5ª ed. Pennsylvania: WB Saunders Company; 1995. p. 2035-2043.
- Cohen JI. Hepatitis A virus: insights from molecular biology. *Hepatology* 1989; 9: 889-895.
- Ticehurst JR et al. Molecular cloning and characterization of hepatitis A virus cDNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 80: 5885-5889.
- Glikson M. Relapsing hepatitis A: review of 14 cases and literature survey. *Medicine* 1992; 71: 14-23.
- Vento S, Garofano T, Di Perri G, Dolci L, Concia E, Bassetti D. Identification of hepatitis A virus as a trigger for autoimmune chronic hepatitis type 1 in susceptible individuals. *Lancet* 1991; 337:1183-1187.
- Margolis HS, Alter MJ. Will hepatitis A become a vaccine-preventable disease? *Ann Int Med* 1995; 122: 464-465.
- Dickinson CJ. Hepatitis A: new information on an old virus. *Hepatology* 1992; 15(S): 973-975.
- Yotsuyanagi H, Koike K, Yasuda K, Moriya K, Shintani Y, Fujie H et al. Prolonged fecal excretion of hepatitis A virus in adult patients with hepatitis A as determined by polymerase chain reaction. *Hepatology* 1996; 24:10-13.
- Abuzwaida ARN, Sidoni M, Yoshida CFT et al. Seroepidemiology of hepatitis A and B in two urban communities of Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1987; 29: 219-223.
- Gaspar AM, Vitral CL, Marchevsky RS et al. A Brazilian hepatitis A virus isolated and adapted in primate and primate cell line as a chance for the development of a vaccine. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1992; 87: 449-450.
- Schatzmayr HG, Yoshida CFT. Hepatite A: uma visão global. *Moderna Hepatologia* 1985; 10: 1-6.
- Pannutti CS, Mendonça JS, Carvalho MJM et al. Hepatitis A antibodies in two socioeconomically distinct populations of São Paulo, Brazil. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1985; 27: 162-164.
- Ferraz MLG, Ohashi MA, Silva AEB et al. Surto de hepatite aguda pelo vírus A: avaliação epidemiológica, clínica e laboratorial. *GED* 1991; 10: 13-16.
- Rosa H. Hepatite Aguda. Suplemento do XVII Curso Anual sobre Hepatite. *Moderna Hepatologia* 1992; 21: 20.
- Queiróz DAO, Cardoso DDP, Martelli CMT, Martins RMB, Porto SOB, Azevedo MSP et al. Soroepidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite A em "meninos de/na rua" de Goiânia - Goiás. *Rev Soc Bras Med Trop* 1995; 28:199-203.
- Queiróz DAO, Cardoso DDP, Martelli CMT, Martins RMB, Porto SOB, Borges AMT et al. Risk factors and prevalence of antibodies against hepatitis A virus (HAV) in children from day-care centers in Goiania, Brazil. *Rev Inst Med Trop. São Paulo* 1995; 37:427-433.
- Ferreira CT, Silva GL, Barros FC, Pereira-Lima J. Soroepidemiologia da hepatite A em 2 grupos populacionais economicamente distintos de Porto Alegre. *GED* 1996; 15: 85-90.
- Innis BL, Snitbhan R, Kunasol P et al. Protection against Hepatitis A by an inactivated vaccine. *JAMA* 1994; 271:1328-1334.
- Werzberger A, Mensch B, Kuter B et al. A controlled trial of a formalin-inactivated hepatitis A vaccine in healthy children. *N Engl J Med* 1992; 327: 453-457.
- Clemens R, Safary A, Hepburn A et al. Clinical experience with an inactivated hepatitis A vaccine. *J Infect Dis* 1995; 171 (supp 1): 44-49.

22. Bader TF. Hepatitis A vaccine. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 217-222.
23. Lavine JE. Molecular biology of hepatitis viruses. In: Allan Walker W, ed. *Pediatric Gastrointestinal Disease*. 2ª ed. Missouri: Mosby-Year Book; 1996. p. 1051-1074.
24. Lyra LGC. Hepatite viral aguda. In: Mattos AA, ed. *Compêndio de Hepatologia*. São Paulo: Fundo Editorial Byk; 1995. p. 246-263.
25. Blum HE. Update hepatitis A-G. *Digestion* 1997; 58 (suppl 1): 33-36.
26. Wu TC. Primary hepatocellular carcinoma and hepatitis B infection during childhood *Hepatology* 1987; 7: 46-48.
27. Giacchino R, Navone C, Facco F, Giambartolomei G, Pontisso P, Callea F. HBV-DNA-related hepatocellular carcinoma occurring in childhood report of three cases. *Dig Dis Sc* 1991; 36: 1143-1146.
28. Lee CI, Ko YC. Hepatitis B vaccination and hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Pediatrics* 1997; 99:351-353.
29. Silva L. Transmissão vertical do vírus B da hepatite em Salvador. Dissertação de Mestrado, UFBA; 1985.
30. Fonseca JCF. Epidemiologia das hepatites B e Delta na Região Amazônica. *Skopia*, 1988, 23: 28-32.
31. Azevedo RA, Silva AE, Ferraz ML, Marcopito LF, Baruzzi RG. Prevalência dos marcadores sorológicos do HBV e HDV em crianças do parque indígena do Xingu. *GED* 1995; 14:141 (T19).
32. Ruiz-Moreno M, Fernández P, Leal A, Bartolomé J, Castillo I, Oliva H et al. Pilot Interferon- β trial in children with chronic hepatitis B who had previously not responded to Interferon- α therapy. *Pediatrics* 1997; 99: 222-225.
33. Kim SC, Chung EK, Hodinka RL, DeMaio J, West DJ, Jawad Ab et al. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in preterm infants. *Pediatrics* 1997; 99: 534-536.
34. NIH. National Institutes of Health consensus development Conference Statement Management of Hepatitis C, Washington EUA, March, 1997.
35. Aggarwal R, Naik SR. Hepatitis E: intrafamilial transmission versus waterborne spread. *J Hepatology* 1994; 20: 718-723.
36. Khuroo MS, Kamili S, Janell S. Vertical transmission of hepatitis E virus. *Lancet* 1995; 345: 1025-1026.
37. Velazques O, Stettler HC, Ávila C et al. Epidemic transmission of arterically transmitted non-A non-B hepatitis in Mexico. *JAMA* 1990; 263:3281-3285.
38. Paraná R. Vírus da hepatite E: experiência nacional. *GED* 1995; 14:189.
39. Focaccia R, Sette Jr H, Conceição OJG. Hepatitis E in Brazil. *Lancet* 1995; 346: 1165.
40. Sherlock S, Dooley J. Virus hepatitis in diseases of the liver and biliary system. 10ª ed. Oxford: Blackwell Science; 1997. p. 265-302.
41. Deinhardt F, Holmes AW, Capps RB. Studies on the transmission of human viral hepatitis to marmoset monkeys. Transmission of disease, serial passages and description of liver lesions. *J Exp Med* 1967; 135: 673-677.
42. Simons JN, Leary TP, Dawson GJ. Isolation of a novel virus-like sequences associated with human hepatitis. *Nat Med* 1995; 1: 564-569.
43. Linnen J, Wages J, Zhang-Keck ZY, Frt KE, Krawczynski KZ, Alter H et al. Molecular cloning and disease association of hepatitis G virus: a transfusion transmissible agent. *Science* 1996; 271: 505-508.
44. Alter HJ. The cloning and clinical implications of HGV and HGBV-C. *N Engl J Med* 1996; 334: 1536-1537.
45. Alter MJ, Gallagher E, Morris TT, Moyer LA, Meeks EL, Krawczynski K et al. Acute non A-E hepatitis in the United States and the role of G virus infection. *N Engl J Med* 1997; 336: 741-746.
46. Pessoa MG, Wright TL. Hepatitis G: a virus in search of a disease. *Hepatology* 1996; 24: 461-463.
47. Miyakawa Y, Mayumi M. Hepatitis G vírus - a true hepatitis virus or an accidental tourist? *N Engl J Med* 1997; 336: 795-796.
48. Alter HJ, Nakatsuji Y, Melpolder J, Wages J, Wesley R, Shih JWK et al. The incidence of transfusion-associated hepatitis G virus infection and its relation to liver disease. *N Engl J Med* 1997; 336: 747-754.

Endereço para correspondência:

Dra. Cristina T. Ferreira
Rua Pedro Weingartner, 105/202
CEP 90430-140 - Porto Alegre - RS
Fone/Fax: (051) 331.3295