

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ

SÍLVIA TAVARES DONATO

**Incidência de Hepatites
Virais em Grávidas da Maternidade
Escola Assis Chateaubriand**

Fortaleza - Ceará

1997

- ④
- * Não apresenta o? do trabalho
 - * Não tem conclusões
 - * Boa revisão da literatura
 - * Gr. nº de casos..
 - * Bibliografias: Boas
 - * Revisão: ruim

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ

HEMOCE

**Incidência de Hepatites
Virais em Grávidas da Maternidade
Escola Assis Chateaubriand**

SÍLVIA TAVARES DONATO

**Orientadora:
Francisca Vânia Barreto Aguiar Ferreira Gomes**

**Trabalho apresentado
como requisito final
ao XI Curso de Espe-
cialização em Hema-
tologia e Hemoterapia.**

Fortaleza - Ceará

1997

“As discussões são úteis quando se procura o esclarecimento e a verdade, com mútuo respeito. Quando uma idéia pessoal se transforma em obsessão, dando lugar a preconceito inamovível, não vale a pena discutir.”

Juvana borges de Souza
(Vice- Presidente da FEB)

AGRADECIMENTOS

- Ao Dr. José Murilo de Carvalho Martins, por dar-me a oportunidade de realizar este trabalho.

- À Dra. Francisca Vânia Barreto Aguiar Ferreira Gomes, pelo incentivo e orientação para execução deste trabalho.

- Ao Dr. Francisco Plácido de Sousa Basílio e os funcionários do Laboratório de Sorologia do HEMOCE, por me orientarem e auxiliarem, possibilitando o estudo sorológico das amostras.

- À minha colega, Cátia Silene Sversuti, pela orientação, apoio e incentivo em todos os momentos.

- À Deus, por me mostrar como proceder e executar todo o trabalho.

ÍNDICE

• RESUMO

• Introdução.....	07
• Revisão de Literatura.....	10
1 - Vírus da Hepatite B - HVB.....	10
2 - Vírus da Hepatite C - HCV.....	13
3 - Epidemiologia.....	15
• 4 - Imunoprofilaxia.....	17
• Material e Métodos.....	19
• Resultados.....	21
• Discussão.....	25
• Conclusão.....	27
• Summary.....	28
• Cronograma.....	29
• Bibliografia.....	30

RESUMO

Realizamos um estudo sobre a incidência de hepatites víricas (especificamente B e C) em 409 mulheres grávidas que realizavam exames pré-natais na Maternidade Escola Assis Chateaubriand, no período de novembro de 1995 à março de 1996; utilizando a técnica imunoenzimática (ELISA) executamos exames sorológicos com os marcadores HBs Ag e anti- HBc para detecção da hepatite B e HCV para hepatite C. Das 409 amostras estudadas, detectamos 16 casos positivos de hepatite B (3,92% : 0,50% equivalente ao Hbs Ag e 3,42% ao anti-HBc), 16 de hepatite C (3,91%) e 1 (um) resultado inconclusivo (0,24%). Verificamos 376 resultados negativos, o correspondente a 91,93%.

INTRODUÇÃO

Define-se por hepatite um processo inflamatório, caracterizado pela necrose hepatocelular difusa ou irregular, que afeta todos os ácinos⁽⁶⁾, sendo causada pelo menos por cinco tipos de vírus, atualmente denominados vírus das hepatites A, B, C, D (delta)⁽²³⁾ e E^(4,6,8,9), além do álcool e drogas, existindo, ainda, etiologias que incluem outros vírus, como os da Mononucleose infecciosa, Febre amarela, Citomegalovírus (CMV)⁽²⁸⁾ e Leptospirose^(6,8,9).

As hepatites por vírus representam um grande problema de saúde pública em todo o mundo, notadamente em países subdesenvolvidos. Mais da metade da população mundial tem sido infectada pelo vírus B em algum estágio de suas vidas. Após uma infecção aguda pelo vírus B, 5 a 15% dos adultos tornar-se-ão portadores crônicos do vírus, chegando essa taxa a 90% nas crianças que adquiriram a infecção verticalmente⁽³⁾. Hoje em dia, mais de 90% das hepatites pós-transfusionais são atribuídas à hepatite C. Estima-se que a recente introdução de testes para pesquisar o anti-corpo contra o vírus (anti-VHC) poderá reduzir esta frequência em 50-70%⁽⁸⁾.

O vírus da hepatite A (VHA) é responsável pelo tipo de doença reconhecida há 2 mil anos, sob a denominação de Híctericia Infecciosa; o vírus da hepatite B (VHB) é causador da doença hoje reconhecida como de transmissão parenteral, pela primeira vez registrada há 100 anos, nos estaleiros de Bremen na Alemanha⁽²⁴⁾. Esses dois tipos de hepatites foram identificados ao VHA e VHB nos anos 60. O terceiro tipo de hepatite é de conhecimento mais recente, pois foi em 1977 que o pesquisador italiano Mario Rizzeto identificou o agente Delta em pacientes infectados pelo VHD. O vírus Delta (VHD) é atualmente em muitos outros países, além da Itália, inclusive no Brasil⁽⁴⁾. Restam os vírus reunidos no grupo Não-A / Não-B (NANB), que inclui a forma transmitida por forma parenteral (HNANB-PT)* e por via enteral (HNANB-ET)**, atualmente denominadas hepatite C e hepatite E, respectivamente^(2,4,8,9). Alguns casos de hepatites Não-A / Não-B, de etiologia ainda não bem caracterizada, mas sabidamente distintos das hepatites C e E, têm sido rotulados por alguns, como "hepatite F". Mais recentemente, o termo "hepatite G" foi sugerido para alguns casos de hepatites por células gigantes tipo Sincício, causadas provavelmente por polimixovírus⁽⁹⁾.

O quadro clínico é muito variável, podendo ser distinguidas em quatro fases: (1) A fase de incubação, que corresponde ao período compreendido entre a entrada do vírus no organismo e o aparecimento dos sintomas^(8,9). É muito variável, diferindo segundo as diversas etiologias^(9,23,26). (2) A fase prodrômica, com manifestações inespecíficas como febre, mal-estar, artralgias, cefaléias, náuseas e inapetência^(19,20), varia muito de intensidade podendo, inclusive, estar ausente ou ser imperceptível^(8,9). (3) A fase ictérica, onde a icterícia é de intensidade variável, sendo precedida por dois a três dias de colúria (que ocorre devido à passagem de bilanrubina conjugada para a urina, sendo frequentemente identificada pelo fato de manchar a roupa de amarelo). Pode surgir icterícia fecal, por prazos curtos de 7 dias, às vezes acompanhado de prurido, também de curta duração. Nesse período persistem alguns sintomas da fase pré-ictérica, principalmente os digestivos, porém febre, artralgias e cefaléias tendem a desaparecer⁽¹⁹⁾. (4) A fase de convalescença, onde se encontram apenas discretas alterações enzimáticas e os sintomas vão desaparecendo gradativamente^(8,26).

* HNANB-PT -> HEPATITE NÃO-A / NÃO-B -> PÓS-TRANSFUSIONAL

** HNANB-ET -> HEPATITE NÃO-A / NÃO-B -> ENTERICA

A comprovação laboratorial das hepatites é realizada através de exames que indicam o processo inflamatório do fígado (inespecíficos: Hemograma, Aminotransferases Célicas (AST, ALT), Bilirrubinas Célicas, Tempo de Protrombina, etc.) e exames que definem a agente viral envolvido (específicos: Marcadores Sorológicos⁽³⁾, ELISA (Lisado Viral e Recombinante), RIBA (Recombinant Immunoblot Assay) e PCR (Reação em Cadeia da Polimerase)⁽⁶⁾.

As hepatites por vírus na gravidez são responsáveis por cerca de 50% da icterícias neste período e, em países subdesenvolvidos, podem levar a morte em 10 a 45% dos casos.

Quanto à sua etiologia, alguns dados sugerem ser a hepatite B a mais freqüente⁽⁶⁾, além de ser aquela com maior freqüência leva ao estado de portador crônico, o recém-nascido infectado⁽⁹⁾.

Alguns relatos apontam para a gravidade da hepatite por vírus, particularmente no terceiro trimestre da gestação e a maior susceptibilidade à hepatite fulminante também foi observada quase que exclusivamente neste trimestre^(8,15,16). *fulminante*

No Brasil, foi observado (Alvariz), dois óbitos entre nove gestantes com hepatite, mortalidade superior à de 7% verificada no grupo total de 130 mulheres, sendo essa porcentagem, mais alta que a observada entre os homens (4% de 212 casos).

A interrupção da gravidez não influencia a evolução de uma hepatite grave, devendo ser evitada, além de sobrecarregar o fígado insuficiente⁽⁶⁾. Devido a baixo índice de mortalidade dos países desenvolvidos com relação aos subdesenvolvidos, tem-se sugerido como responsáveis pelo mal prognóstico a desnutrição da gestante e, talvez, o cuidado pré-natal inadequado^(8,13).

Os mecanismos de transmissão do período perinatal ainda não estão completamente elucidados. Há tendência a admitir-se que a transmissão transplacentária seja incomum porque parece que há pouca correlação entre a presença de Ag Hbs no sangue do cordão e a freqüência de infecção pelo VHB nos recém-nascidos.

Outra possibilidade de ocorrer transmissão seria através do leite materno, onde se pode detectar a presença do Ag Hbs, no entanto, estudos sobre o assunto não encontraram diferenças na evolução de filhos amamentados ou não com leite materno, de mães infectadas.

A criança infectada geralmente evolui para o estado de portador, com ou sem hepatite crônica significativa e, eventualmente para o hepatocarcinoma sendo rara a ocorrência de casos fulminantes em nascimentos sucessivos da mesma progenitora.

Imunologicamente, a alta freqüência de cronicidade pode ser explicada pela menor produção neonatal de citocinas, redução da atividade citotóxica e uma atividade excessiva da função supressora.

O diagnóstico diferencial das hepatites por vírus na gravidez é realizado com a esteatose aguda e colestase intra-hepática da gravidez⁽⁸⁾.

O presente estudo tem como objetivo determinar a incidência de mulheres grávidas, infectadas pelo vírus da hepatite B e C (VHB, VHC), que foram acompanhadas durante a gestação na Maternidade Escola Assis Chateaubriand.

PQ.

REVISÃO DE LITERATURA

1 - Vírus da hepatite B - HVB

O agente etiológico da hepatite B foi identificado a partir das descobertas de Blumberg e colaboradores em 1965. Então denominado "Antígeno Austrália", esta estrutura constitui o envoltório do HVB, sendo hoje conhecida como antígeno de superfície da hepatite B (Hbs Ag).

Em 1970, Dane e colaboradores identificaram, no sangue de indivíduos infectados, partículas que consistem no vírus (ou virion) completo da hepatite B⁽⁹⁾.

O vírus da hepatite B, também chamado "partícula de Dane", tem material-genético constituído por DNA, apresenta 42 nm de diâmetro^(25,26) considerando seu tropismo preferencial pelo hepatócito, é classificado na família Hepadnaviridae⁽²⁸⁾.

Estruturalmente, a partícula é composta de camada externa ou superficial (antígeno de superfície) e uma formação interna, central^(25,26), denominada cerne ou "core" ou núcleo capsídio, onde se encontram o ácido deoxirribonucleico (DNA), uma enzima, a DNA-polimerase, além do antígeno central (Ag Hbc), que apresenta-se sob duas formas: esférica e tubular^(4,6,7,8,9,11,21). Uma fração atigênica, também oriunda da parte central foi denominada antígeno HBe (Ag HBe), sua presença no soro é sinal de replicação, portanto, de infecciosidade^(4,7,8,9,11,21,23,24,27,28).

Quando integrado ao DNA da célula hospedeira o HVB passa a replicar, o que ocorre com a duplicação da camada interna (DNA e DNA-polimerase) dentro do núcleo dos hepatócitos infectados. O revestimento de superfície é adicionado no citoplasma e, por razões desconhecidas, é produzido em grande excesso. Daí, passa a se expressar, com a consequente produção de vírus e antígenos (Hbs Ag, Hbc Ag e Hbe Ag). Esses antígenos geralmente são produzidos em proporções bem maiores que partículas virais completas^(4,6).

Os marcadores sorológicos do vírus da hepatite B são:

- Hbs Ag - Antígeno de superfície do vírus da hepatite B, antigamente denominado Austrália. É o primeiro marcador sorológico que aparece numa infecção aguda. caso persista por mais de seis meses caracterizará infecção crônica pelo vírus^(3,5,6,8,9,10,13).
- Hbc Ag - Antígeno central, está também relacionado com a nucleoproteína. Não é encontrado livre no soro de indivíduos infectados, mas no interior das partículas completas de vírus, portanto não é um marcador sorológico de infecção pelo HVB^(5,10).
- HBe Ag - Antígeno HBe, está relacionado com a nucleoproteína viral. Indicando o estágio de replicação viral, acha-se sorologicamente presente após o período de incubação. Persistência de HBe Ag por mais de 10 semanas sugere evolução para cronicidade^(3,5,9,10).
- Anti-HBs - Anticorpo contra o antígeno Hbs. Encontrado no soro de convalescentes e em indivíduos que tiveram contato com o antígeno Hbs⁽⁵⁾. É o

último marcador a aparecer na evolução normal para a cura, sendo indicativo de imunidade contra o vírus B. Sorologicamente, numa evolução normal da fase aguda, o anti-HBs surge só algum tempo após a negatificação do HBs Ag, criando assim um hiato entre o desaparecimento do HBs Ag e surgimento do anti-HBs, chamado de "janela imunológica". Isso justifica porque tais marcadores não seriam úteis para diagnóstico de infecção aguda. Pacientes vacinados com sucesso para o vírus B serão anti-HBs positivos^(3,6,8,9).

- **Anti-HBe Ag** - Anticorpo produzido em resposta ao HBe Ag, surgindo logo após a sua negatificação. É indicativo, de uma maneira geral, de evolução para a cura, significando parada de replicação viral em paciente com infecção aguda pelo vírus B^(3,8,10,24). Pode ser encontrado no soro de indivíduos que são portadores de HBs Ag em estágio tardio e em indivíduos que já foram detectados transitoriamente pelo HVB^(5,8,9).

- **Anti-HBc IgM** - Anticorpo encontrado contra o antígeno HBc. É o primeiro anticorpo que aparece numa infecção pelo HVB. Sua presença indica replicação viral recente, e pode esclarecer o diagnóstico nos casos onde o HBs Ag desaparece rapidamente, pois este tem duração mais longa que o antígeno Hbs^(3,5,8,9,13).

- **Anti-HBc IgG** - Anticorpo contra o antígeno HBc. É o marcador mais freqüente no soro de indivíduos que foram infectados pelo HVB. É produzido em resposta, ao antígeno HBc, que é oriundo da parte central (core) do vírus e que não pode ser detectado no soro. Permanece ao longo dos anos em títulos elevados^(3,5,8,9).

- **DNA-HVB** - É um marcador não disponível na maioria dos serviços. O DNA-HVB e o DNA-polimerase constituem outros marcadores de replicação do vírus B⁽²⁴⁾. É usualmente detectado pela técnica de hibridização e mais recentemente pela PCR^(3,6,8,10,12). Surge precocemente, acompanhando o Ag HBe⁽²³⁾.

Sua **transmissão** ocorre por via parenteral, sexual, perinatal, hemoderivados^(22,25,27) e diálise^(3,5,6,8).

O período de incubação é variável, geralmente de 5 a 180 dias, com média de aproximadamente 70 dias^(3,8). A doença poderá exteriorizar-se sob a forma de uma virose aguda com predomínio de manifestações hepáticas (anteriormente citadas)^(4,6,8). Nesta hepatite, as manifestações extra-hepáticas são mais comuns podendo, por exemplo, ocorrer no período prodrômico artrite, discreto rash cutâneo linfodenopatia, que desaparecem quando do aparecimento da icterícia. Além da evolução para cronicidade (em torno de 10% dos casos) e desenvolvimento de insuficiência hepática fulminante, outras complicações podem ser observadas, ainda que incomuns, na evolução da hepatite B, tais como glomerulonefrite, anemia aplásica e poliarterite nodosa^(3,8,17,11,21).

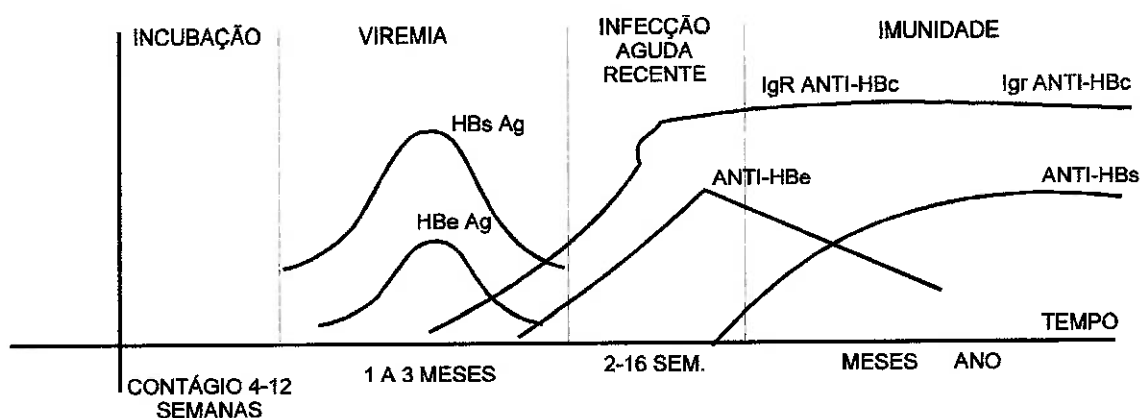
O diagnóstico laboratorial é feito pela pesquisa de transaminases, da gama GT e bilirrubina sérica. Os exames imunoenzimáticos imprescindíveis são HBs Ag e o anti-HBc IgM^(6,4,21,28,18).

O primeiro marcador a aparecer após a exposição do HVB é antígeno de superfície HBs Ag. A presença de HBs Ag indica a infecção ativa, e é observado tanto em pacientes doentes na forma aguda como em portadores crônicos. Em pacientes infectados agudamente, o HBs Ag existe um rápido aumento e decai de um a quatro meses após a exposição, geralmente durante o curso da doença clínica. Outro vírus que se expressa nesta situação é o **vírus do envelope** (HBe Ag), apesar de ser encontrado na média, de uma a duas semanas após o aparecimento do HBs Ag, por uma curta duração e por um nível mais baixo⁽⁶⁾.

Anticorpos contra o antígeno do CORE (anti-HBc) são detectáveis durante o aparecimento do sintoma clínico, quando o HBs Ag atinge o pico e permanece elevado durante a fase de recuperação. Quando o anti-HBc é primeiramente detectado, os níveis de anticorpos anti-IgM contra o anti-HBc IgM também se elevam. Entretanto, a expressão do anti-HBc IgM é completada antes da recuperação e é considerada o indicador da sensibilidade da infecção aguda do HVB. A recuperação e a imunidade estão indicadas pela presença de anticorpos contra o antígeno de superfície (anti-HBs) e o anti-HBc total com resultado negativo para o anti-HBc IgM.

No portador crônico, todos os marcadores sorológicos, exceto anti-HBc IgM estão elevados, geralmente por anos^(1,2). Títulos mais baixos de IgG anti-HBc com anti-HBs marcam a infecção por hepatite B no passado remoto. Títulos mais altos de IgG anti-HBc sem anti-HBs indicam persistência de infecção viral^(2,6).

Evolução da hepatite B aguda^(1,2,4,8,9)



A infecção pelo vírus da hepatite B (HVB) no período neonatal é geralmente adquirido da mãe, se esta tiver apresentado hepatite B no último trimestre da gravidez^(23,29) ou nas cinco primeiras semanas pós-parto.^(14,9,16)

Provavelmente, a infecção intrauterina pelo HVB se dá pelo escape transplacentário do sangue materno, de portadora de HBe Ag positivo, nas contrações uterinas durante a gravidez, e pelo rompimento da barreira transplacentária⁽⁹⁾.

Os fatores que mais contribuem para transmissão materno-fetal são:

- Antigenemia do HBs em período próximo ao parto
- Presença de episódio de icterícia no terceiro trimestre da gestação ou nos dois primeiros meses do puerpério.
- Evidência sorológica de intensa replicação viral no período gestacional terminal (terceiro trimestre), ou nos dois primeiros do puerpério.

No período neonatal as manifestações são semelhantes às infecções congênitas; porém em geral, são assintomáticas⁽⁸⁾. Os sintomas se iniciam após duas semanas a cinco meses de idade. O período de incubação varia de 28 a 160 dias. O estado de portador crônico pode apresentar manifestações de hepatite crônica a cirrose hepática. A maioria das crianças tem hepatite crônica persistente à biopsia hepática.

2 - VÍRUS DA HEPATITE C - HVC

O genoma de um vírus de HANB foi descoberto em 1989 através de uma técnica de DNA complementar recombinante (cDNA), tendo sido denominado vírus da hepatite C. Daí detectou-se seu anticorpo (anti-HVC) através do uso do polipeptídeo viral purificado derivado de técnica recombinante em fungo. Com essa técnica de pesquisa do anti-HVC, observou-se que o HVC é a causa predominante das hepatites pós-transfusionais em todo o mundo⁽⁸⁾.

O vírus da hepatite C apresenta genoma RNS, homólogo ao flavivírus^(3,6), é um agente de 80 nm de diâmetro, sensível a solventes orgânicos (similar ao vírus da febre amarela e dengue)⁽⁶⁾. *apresenta*

Os marcadores sorológicos da hepatite C são:

- Anti-HVC - É detectado pela técnica ELISA de primeira ou segunda (tem maior sensibilidade e especificidade) geração. No entanto, estes testes não se prestam satisfatoriamente para o diagnóstico da fase aguda, pois, frequentemente, aparecem somente semanas a meses após a mesma. O teste RIBA (Ensaio Recombinante por Imunoblot) tem sido utilizado como teste confirmatório do ELISA.
- HVC-RNA - Sua identificação pode ser feita por PCR e constitui o melhor indicador de viremia e infectividade. Pode ser encontrado dentro de poucos dias após a infecção e ser positivo quando todos os demais marcadores para vírus C estiverem negativos^(3,8).

A transmissão do HCV ocorre por via percutânea, existindo pequena evidência na transmissão sexual e perinatal, apesar de acontecer^(6,8,9,27).

O período de incubação é variado (6-12 semanas), sendo que pacientes que adquiriram o vírus por transfusão podem apresentar período de incubação de 2 a 24 dias. A hepatite aguda pelo vírus C difere das hepatites pelos vírus A e B por ter geralmente um quadro sintomático mais discreto⁽³⁾, com um pequeno percentual (aproximadamente 5%) apresentando icterícia, podendo manifestar, ainda, hepatomegalia e dor no quadrante superior direito do fígado^(6,8). No entanto, tem um elevado potencial de progressão para a cronicidade^(3,8,9). Acredita-se que alguns fatores estariam relacionados a maior risco de evolução para a hepatite crônica, tais como infecção adquirida por transfusão, imunodeficiência, idade avançada, sintomas severos durante a fase aguda⁽³⁾.

→ A hepatite C crônica está presente em até 50% dos casos de infecção pelo vírus C e se caracteriza por flutuações nos níveis de ALT e persistência de marcadores sorológicos e do RNA-HCV⁽⁶⁾.

O diagnóstico laboratorial é feito pela pesquisa transaminases, detecção do anticorpo (anti-HCV), se possível com teste de confirmação pelo "immunoblot" (RIBA) e detecção do RNA do HCV pela reação em cadeia da polimerase (PCR)^(3,6,8,9,21). *teste*

Trabalhos recentes concluem que o HCV pode ser transmitido verticalmente e que o risco de transmissão se correlaciona com o título de RNA-HCV da mãe⁽⁸⁾, além de ter sido descrita com frequência em mães com transaminases elevadas e/ou infecção por HIV^(8,9).

Durante a gravidez não há agravamento da hepatite crônica C, sendo desnecessário desaconselhar a gravidez nessas pacientes⁽⁸⁾.

Os recém-nascidos de mães com hepatite crônica C devem ser submetidas a uma pesquisa sistemática de anti-HCV e, se possível, de RNA do HCV porque os anticorpos anti-HCV maternos desaparecem após seis meses, de forma que a persistência de anti-HCV no recém-nascido além desse prazo sugere infecção verdadeira pelo HCV^(8.9).

3 - EPIDEMIOLOGIA

A infecção pelo vírus da hepatite B tem distribuição mundial, no entanto, os levantamentos epidemiológicos mostram que a prevalência varia com a latitude⁽⁶⁾.

Estimativas atuais sugerem que 300-400 milhões de pessoas em todo o mundo têm infecção crônica pelo HVB e que HVB aguda e crônica levam à 250.000 mortes por ano⁽¹²⁾. *crônica* *crônica*

Pacientes da Europa Ocidental apresentam baixas taxas de prevalência do HBs Ag no soro, como o Reino Unido (0,20%) ou a França (0,50%). Da mesma forma, taxas de apenas 0,25% são registradas nos Estados Unidos da América do Norte.

Por outro lado, em países asiáticos, como Formosa (20%) e Vietnam (24,5%), em nações do continente africano ou do Oriente Médio, é muito frequente o estado de portador crônico do HBs Ag (QUADRO A)⁽⁹⁾.

No Brasil, os dados a respeito da prevalência do HVB são, ainda, insuficientes devido ao fato de que, sabidamente, muitos casos não são notificados pelo Ministério da Saúde, o que dificulta a organização de um mapa epidemiológico. No entanto, as publicações nacionais apontam para uma maior prevalência do HVB no estados do Nordeste e no Norte do País quando comparada à do Sul e Sudeste (QUADRO B)^(8,9).

A transmissão vertical varia conforme a etnia e a geografia. Na Ásia a prevalência é alta: Japão (48%), Taiwan (40%), sendo mais rara na Europa e nos EUA (0,6%).

Entre nós, verificou-se na Bahia que a transmissão transplacentária do Ag HBs foi de 27,3% e a do anti-HBs de 38,4%⁽⁸⁾. Contudo, a incidência anual não está bem estabelecida nem correlatada devido a insuficiência de dados.

O vírus da hepatite C também tem a distribuição mundial, com valores correspondentes entre 10 e 25% dos casos, na maioria dos países, incluindo-se a América Latina e o Brasil.

Geralmente, os estudos epidemiológicos com relação a este vírus é realizada utilizando como representante populacional os doadores de sangue, o que incita várias críticas a essas metodologias^(8,9). *? não*

Atualmente, mais de 90% das hepatites pós transfusionais são atribuídas à hepatite C. A frequência mundial oscila entre 5 e 15% dos pacientes transfundidos, sendo mais de 90% do tipo NAMB; entre nós 15,5 e 54%, respectivamente.

Os anticorpos contra o HCV (anti-HCV) desenvolvem-se em cerca de 70 a 90% dos pacientes com hepatite PT e em quase 100% quando evolui para a cronicidade.

A prevalência de anti-HCV nas mulheres grávidas têm variado em diferentes regiões, mas na França parece superior à dos doadores de sangue. Nesses, é de 0,68%, enquanto em gestantes tem variado entre 1,73 e 2,83%.

No japão, observou-se transmissão vertical em 10% dos casos, estando o risco relacionado com o título de RNA-HCV da mãe⁽⁹⁾ *.

Em Fortaleza, no ano de 1996, foram notificados pelas Unidades de Saúde,1630 casos de Hepatites. Foram 111 (11,1%) casos de Hepatite A, 152 (15,1%) B, 82 (8,1%) C e 662 (65,7%) não tiveram etiologia definida⁽⁹⁾.

QUADRO A

PREVALÊNCIA DOS MARCADORES DO VHB EM VÁRIAS REGIÕES DO MUNDO

	%	REGIÃO	PERÍODO DA INFECÇÃO
Baixa	0,2 - 0,5 4,0 - 6,0	Europa(Norte,ocidental, e Centro), EUA e Austrália	Infecção na infância pouco frequente
Intermediária	2,0 - 7,0 20,0 - 55,0	Europa(Oriente), Japão, Mediterrâneo, Rússia, Ásia(Sudeste) e América do Sul e Central	Infecção frequente no período neonatal e na infância
Alta	8,0 - 2,0 70,0 - 95,0	China, Ásia(Sul) e África tropical	Infecção muito frequente no período neonatal e na infância

QUADRO B

PREVALÊNCIA DOS HBs Ag EM CIDADES DO BRASIL

CIDADES	Ag Hbs (+)	FONTES
Curitiba (PR)	0,3%	Szpeite N
Porto Alegre (RS)	0,7%	Pereira-Lima J
São Paulo (SP)	1,3%	Takeda A et al
Belo Horizonte (MG)	1,6%	Galizzi Fº J et al
Rio de Janeiro (RJ)	2,1%	Mazzia J et al
Vitória (ES)	3,2%	Pereira FEL et al
Manaus (AM)	3,4%	Fonseca JCF
Salvador (BA)	4,2%	Lyra LGC et al
Rio Bia (AM)	10,3%	Gayatto LCC et al
Ipixuna (AM)	18,3%	Fonseca JCF
Itamarati (AM)	38,4%	Fonseca JCF

4 - IMUNOPROFILAXIA

Algumas medidas podem ser utilizadas para prevenir a infecção pelo vírus da hepatite B:

- Cuidados com a higiene pessoal. Evitar o uso de lâminas de barbear, escovas de dente, toalhas. Entre os cônjuges deve-se fazer o uso de preservativo durante a relação sexual.
- Em pacientes hospitalizados cuidados devem ser tomados com mais atenção na manipulação dos materiais contaminados, preferencialmente com luvas.
- Os bancos de sangue devem realizar pesquisas de marcadores virais (Ag HBs e anti-HBc Ig G) para que ocorra redução do número de transmissões pós-transfusionais⁽⁸⁾.

A imunoprofilaxia tem sido utilizada antes e após à exposição ao HVB.

Na profilaxia pré-exposicional, a vacina recombinante para hepatite B tem sido prioritariamente indicada para grupos de alto risco, tais como profissionais de saúde com maior exposição a sangue, secreções e tecidos orgânicos; contactantes íntimos de portadores do vírus B; pacientes em hemodiálise; receptores de produtos sangüíneos; pessoas com atividade sexual promíscua e usuários de drogas endovenosas. Devem ser dadas três doses de 1ml (20 mg): no início, aos 30 e aos 180 dias. Os efeitos colaterais são pouco expressivos, sendo geralmente cefaléia, dor e edema local, náuseas, erupções cutâneas, artralgia e febre.

O reforço tem sido indicado após cinco anos da última dose. A resposta imunológica deve, se possível, ser avaliada um mês após a conclusão do esquema, considerando como responde dar o indivíduo com anti-HBs maior que 10 U/ml.

Após à exposição ao HVB a profilaxia pode ser realizada dividindo-se em:

- **Exposição Parenteral**

CONTAMINANTE HBs Ag POSITIVO - Se o indivíduo exposto for não-vacinado, iniciar vacina imediatamente e fazer globulina imune da hepatite B (HBIG), de preferência nas primeiras 24 horas pós-exposição. Caso o indivíduo exposto seja vacinado, fazer vacina e HBIG somente se tiver anti-HBs menor que 10 ml U/ml.

CONTAMINANTE HBs AG DESCONHECIDO, mas de alto risco. Acaso o indivíduo exposto não seja vacinado iniciar vacina. Fazer teste do contaminante para HBs Ag que, sendo positivo, fazer HBIG imediatamente no exposto. Caso seja vacinado fazer vacina e HBIG somente se contaminante HBs Ag positivo e exposto com anti-HBs menor que 10 ml U/ml.

- **Exposição Sexual**

Quando o indivíduo exposto não for vacinado fazer HBIG dentro de 14 dias após a exposição. Caso seja vacinado fazer medida como se não fosse vacinado.

- Exposição Perinatal (mãe HBs Ag positiva)

Fazer HBIG e iniciar vacina dentro de 12 horas do nascimento. As duas doses subseqüentes são recomendadas após um e três meses de nascimento. Os recém-nascidos de baixo peso respondem menos à vacina, motivo pelo qual é aconselhável fazer uma quarta dose entre nove e doze meses de idade⁽³⁾.

No que tange a hepatite C pertence aos grupos de risco os indivíduos naturalmente expostos à contaminação parenteral: toxicômanos, hemofílicos; pacientes que se submetem à hemodiálise e os indivíduos que fazem uso de transfusão sanguínea⁽⁹⁾.

Ainda não se conseguiu desenvolver imunoglobulina ou vacina contra a hepatite C. Assim, as medidas de prevenção assumem grande importância no controle desta infecção⁽⁸⁾.

Em recém-nascidos de mães que tiveram quadro agudo no terceiro trimestre ou na época do parto. Administra-se 0,5 ml dentro de 24 horas de vida e repetido após 30 dias.

MATERIAL E MÉTODOS

Motivo?

Foram analisados soro de 409 pacientes, atendidos no ambulatório da Maternidade Escola Assis Chateaubriand (MEAC), no período de novembro de 1995 à março de 1996, quando estas eram submetidas a exames pré-natais.

Cada paciente foi submetida a um questionário, onde se obtinha informações sobre: dados pessoais (nome, idade, local de nascimento, endereço), número de gestações e filhos vivos e amamentação e amamentação anterior (se resposta afirmativa, quantos ?).

O sangue foi colhido por punção venosa periférica usando técnica de vácuo em tubos de 3 ml sem anticoagulante. As amostras foram centrifugadas a 3.500 rpm e o soro armazenado sob refrigeração (22 °c) para uso posterior.

O estudo sorológico das amostras foi realizado no período de 18 a 24 de outubro de 1996 no Laboratório de Sorologia do Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará, em duas etapas: a primeira, chamada triagem sorológica, utilizou-se o teste ELISA pelo método imunoenzimático (ORGANON-TÉRMICA para os marcadores HBs Ag e anti-HBC para detecção da hepatite B, UBI-HCV EIA para detecção de anticorpos contra o vírus da hepatite C) procedendo-se conforme descreve o fabricante; na segunda etapa, denominada re-triagem, realizou-se repetição dos testes; com resultados positivos na primeira etapa. Não foram executados testes confirmatórios devidos a não disponibilidade prática de outros métodos.

A análise estatística dos resultados foi realizada utilizando o Teste do Qui-quadrado (χ^2) e quando na impossibilidade do seu uso, aplicou-se o Teste de Fisher, em tabelas 2 x 2, para verificação do nível de significância estatística entre as variáveis, Teste e Idade. O nível de significância foi estabelecido com erro em 5% (0,05).

PESQUISA MEAC / HEMOCE

População em estudo: Gestantes

Ficha de acompanhamento nº: _____

Nº do prontuário: _____ Data da coleta: ____/____/____

Nome: _____

Endereço: _____

_____ Bairro: _____

Cidade: _____ CEP: _____

Telefone _____ (ou _____ telefone _____ para
contato): _____

Local _____ de _____ nascimento:
Cidade: _____ Estado: _____

Idade: _____ Nº de gestações: _____

Nº de filhos vivos: _____

Gestação atual nº: _____

Amamentou anteriormente ? () Sim () Não

Quantos filhos amamentou ? _____

É cadastrada no banco de leite do MEAC ? () Sim () Não

Desde quando é doadora de leite ? _____

Observações / Resultados:

RESULTADOS

Estudamos 409 mulheres grávidas, com idade variando de 12 a 44 anos, que realizaram exames pré-natais na Maternidade Escola Assis Chateaubriand.

Encontramos 02 resultados positivos para o teste do HBs Ag, 14 para o anti-HBc, 16 para o HCV, 01 resultado foi inconclusivo com relação ao HBs Ag e 376 deram resultados negativos para todos os testes realizados (Tabela I).

Ocorreu predominância de casos positivos de anti-HBc, HBs Ag e HCV em grávidas na faixa etária dos 12 aos 28 anos, o mesmo ocorrendo com os casos negativos (Tabela II, III e IV respectivamente).

Relacionando os casos positivos com o número de gestações anteriores das mulheres grávidas encontramos uma certa predominância naquelas que tiveram de 2 a 4 gestações nos casos de anti HBc, de 0 a 2 gestações nos de HCV e com relação ao HBs Ag não houve predomínio do número de gestações (Tabela V).

Dos resultados positivos para anti-HBc e HCV, 14 mulheres amamentaram anteriormente, em outras gestações, no entanto, nenhuma com HBs Ag positivo já tinha amamentado (Tabela VI).

Foi encontrado 01 caso com resultado positivo simultaneamente para HBs AG e anti-HBc e 01 caso similar com relação ao anti-HBc e HCV.

TABELA I

Incidência de Hepatites B e C em Grávidas da MEAC

ANOTAÇÕES/RESULTADOS	N	%
HBs Ag - Positivos	02	0,50
Anti-HBc - Positivos	14	3,42
HCV - Positivos	16	3,91
Inconclusivos	01	0,24
Negativos	376	91,93
Total	409	100,00

FIGURA 1 - Incidência de hepatites B e C em gestantes da MEAC

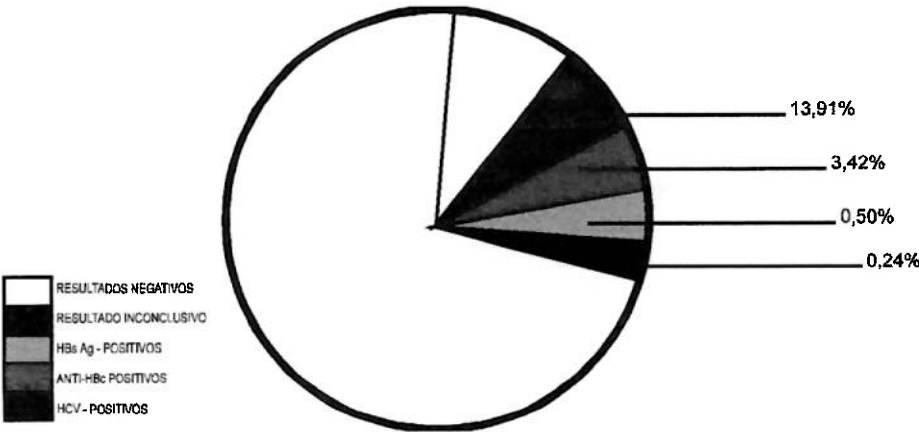


TABELA II

Distribuição por idade de resultados de Anti-HBc

TESTE/IDADE	ANTI HBc		TOTAL
	Positivos	Negativos	
12 - 28	10	265	275
28 - 44	4	130	134
Total	14	325	409
P=0,2225			

TABELA III

Distribuição por idade de resultados de HBs Ag

TESTE/IDADE	ANTI HBc		TOTAL
	Positivos	Negativos	
12 - 28	2	273	275
28 - 44	0	133	133 *
Total	2	406	408
P=0,45			

* Um resultado foi inconclusivo e não foi contabilizado.

TABELA IV

Distribuição por idade de resultados de HCV

TESTE/IDADE	ANTI HBc		TOTAL
	Positivos	Negativos	
12 - 28	13	262	275
28 - 44	3	131	134
Total	16	393	409
X²= 1,44			

TABELA V

Distribuição de Casos Positivos por Número de Gestação

Testes /	Anti-HBc		Hbs Ag		HCV	
Nº Gestações	Valor Absoluto	%	Valor Absoluto	%	Valor Absoluto	%
0 2	5	35,72	1	50	8	50
2 4	8	57,14	1	50	7	43,75
4 6	1	7,14	0	0	1	6,25
Total	14	100,00	2	100	16	100,00

TABELA VI

Grávidas com Resultados Positivos que Amamentaram Anteriormente

AMAMENTARAM / TESTES	SIM	NÃO	TOTAL
HBs Ag	0	2	2
Anti-HBc	7	7	14
HCV	7	9	16
Total	14	18	32

TABELA VII

Dados Gerais de Grávidas HBs Ag Positivos

NÚMERO DO PRONTUÁRIO	IDADE	NÚMERO DE GESTAÇÕES	GESTAÇÃO ATUAL Nº	AMAMENTOU ANTERIORMENTE?
299.341	23	02	2ª	Não
226.373	24	01	1ª	Não

TABELA VIII

Dados Gerais de Grávidas Anti-HBc Positivos

NÚMERO DO PRONTUÁRIO	IDADE	NÚMERO DE GESTAÇÕES	GESTAÇÃO ATUAL Nº	AMAMENTOU ANTERIORMENTE?
234.083	24	04	4ª	Sim
184.730	26	01	1ª	Não
190.687	22	02	2ª	Não
301.344	24	02	2ª	Sim
238.357	21	02	2ª	Sim
226.373	24	01	1ª	Não
213.038	22	03	3ª	Sim
238.352	22	02	2ª	Sim
277.765	20	02	2ª	Não
289.981	35	01	1ª	Não
301.654	31	02	2ª	Sim
281.828	30	03	3ª	Sim
296.133	28	01	1ª	Não
287.354	18	01	1ª	Não

TABELA IX

Dados Gerais de Grávidas HCV Positivos

NÚMERO DO PRONTUÁRIO	IDADE	NÚMERO DE GESTAÇÕES	GESTÇÃO ATUAL Nº	AMAMENTOU ANTERIORMENTE?
297.883	23	01	1ª	Não
267.055	18	02	2ª	Sim
121.860	35	06	6ª	Sim
301.124	22	01	1ª	Não
290.615	19	02	2ª	Sim
294.517	23	01	1ª	Não
290.869	36	02	2ª	Sim
301.770	25	02	2ª	Sim
209.423	19	01	1ª	Não
301.648	18	03	3ª	Não
271.635	31	01	1ª	Não
282.188	16	01	1ª	Não
287.354	18	01	1ª	Não
253.429	17	02	2ª	Sim
292.686	18	01	1ª	Não
265.528	22	02	2ª	Sim

TABELA X

Caso^{IV} Conclusivo para HBs Ag, Dados Gerais

NÚMERO DO PRONTUÁRIO	IDADE	NÚMERO DE GESTAÇÕES	GESTÇÃO ATUAL Nº	AMAMENTOU ANTERIORMENTE?
229.723	29	02	2ª	Não

DISCUSSÃO

As autoridades consideram que uma proporção considerável das hepatites víricas (A,B,C,D e E), os vírus B e C são os que representam maior ameaça para a saúde pública. No mundo, existem cerca de 350 milhões de portadores do vírus da Hepatite B, enquanto que o vírus C afeta já a 500 milhões de pessoas, segundo dados da Organização Mundial de Saúde. Isto requer mais estudos para se definir a importância das hepatites⁽⁶⁾ no contexto social.

No nosso estudo encontramos 0,5% de positividade para o HBs Ag, 3,42% para o anti-HBc e 3,91% para o HCV. Enquanto achamos 91,93% de negatividade para os citados marcadores e 0,24% revelou-se inconclusivo para o HBs Ag, ou seja, mostrou-se positivo na 1ª etapa de realização dos exames sorológicos e negativo na 2ª etapa, não sendo possível executar a confirmação de resultado devido a inviabilidade de realização de um outro método.

Correlacionando os resultados dos testes com a idade das pacientes, estas não mostraram, através da análise estatística, serem dependentes. O que revela que a idade não tem influência quando na transmissão das hepatites B e C. NO entanto, observamos uma maior positividade das grávidas que têm faixa etária entre 12 e 28 anos de idade.

Os dados revelam que para o anti-HBc, de 275 mulheres entre os 12 e 28 anos, 10 foram positivos para 265 negativos; enquanto na faixa dos 28 aos 44 anos, das 134, 4 resultaram positivas e 130 negativas.

No que tange ao HBs Ag, 275 mulheres entre os 12 e 28 anos, 2 deram respostas positivas e 273 negativas. Nenhuma das 133 na faixa dos 28 aos 44 anos deu resposta positiva. Contudo, deve-se aí salientar que 1 (uma) paciente obteve resultado inconclusivo e este não foi contabilizado estatisticamente por não ter sido confirmado como citado anteriormente.

Quanto ao HCV, de 275 grávidas na faixa dos 12 e 28 anos de idade, 13 positivaram e 262 responderam negativamente. Já entre os 28 e 44 anos, das 134, apenas 3 tiveram resultados positivos para 131 negativos.

Nos 2 resultados positivos para o HBs Ag, 50% situa-se nas grávidas que já tiveram até 2 gestações e 50% nas de 4 a 6.

As 16 positividade do HCV mostrou que 8 pacientes estão entre aquelas mulheres onde o número de gestações não ultrapassa 2, 7 já tiveram de 2 a 4 e apenas 1 (uma) de 4 a 6.

Quando relacionamos os resultados positivos com a amamentação, verificamos que 50% das grávidas com anti-HBc positivos amamentaram em outras gestações enquanto as outras 50% não o fizeram. Já 100% das mulheres com HBs Ag positivas não amamentaram anteriormente, no entanto, com relação aos casos de HCV, 7 amamentaram e 9 não.

No que diz respeito à amamentação, não há comprovação laboratorial de que se transmite as hepatites B e C. Controversamente alguns estudiosos contra-indicam a amamentação de recém-nascidos de mães confirmadamente positivas enquanto outros respondem que não há perigo de transmissão, podendo amamentar.

Deve-se salientar que não foi realizado a dosagem das transaminases (AST e ALT) devido ao material sorológico ter sido congelado por um período de sete meses e isto impossibilitar a detecção correta das mesmas, já que sua meia-vida fora do organismo não perdura por mais de 48 horas.

Vinculando os casos positivos com o número de geatações, observamos que nos 14 casos positivos de anti-HBc houve prevalência para àquelas mulheres que situaram-se na faixa das 2 a 4 gestações (8 casos) e uma incidência menor (5 casos) nas que ficaram na incluídas em até 2 gr²videzes, enquanto apenas 1 (uma) teve entre 4 a 6 gestações.

Foi encontrado um caso positivo simultâneamente para HBs Ag e anti-HBc, o que é indicativo de infecção; e um resultado positivo similar para o anti-HBc e HCV, indicando infecção passada ou presente pelos vírus das hepatites B e C.

CONCLUSÃO

A incidência das hepatites B e C em mulheres grávidas foi de 32 casos (7,83%), sendo 16 positivas para a hepatite B (3,92% : 0,50% positivos ao teste HBs Ag (2 resultados) e 3,42% positivos ao teste anti-HBc (correspondendo a 14 casos)). Ao teste para detecção da hepatite C - HCV - foram encontrados 16 amostras positivas equivalente a 3,915 do total. Uma amostra apresentou resultado inconclusivo, o correspondente a 0,24% do total (409) de casos estudados.

- Que conclusões foram? ...

SUMMARY

We realize a study about incidence of virus hepatites (basically B and C) in 409 pregnantwomen that realized examinations on Maternity School Assis Chateaubriand, from november, 1995 to March, 1996. Utilizing ELISA technic we perform examinations with HBs Ag and anti-HBc markers to reveal hepatitis B and HCV marker to Hepatite C of 409 samples studied, we reveal 16 positives cases of hepatitis B (3.92%; 0.50% equivalent HBs Ag and 3.42% to anti-HBc), 16 of hepatitis C (3.91%) and 1 (one) no conclusion result (0.24%). We verify 376 negatives results, equivalent 91.93%.

7

C R O N O G R A M A

	1996					1997			
	18-24/10	09-12/12	26-31/12	21-30/01	12-16/02	17-18/02	20-26/02	27/02	
Realização dos Testes Sorológicos									
Levantamento Bibliográfico									
Referencial Teórico									
Material e Métodos									
Rolamento de Dados									
Análise Estatística									
Término do Desenvolvimento, Conclusão									
Revisão									
Transcrição no Computador									
Entrega									

BIBLIOGRAFIA

- 1 - CERVANTES, Carol, hepatite B - Perfil de um patógeno traíçoeiro News Lab, n.18, p.148-150, 7/out 1996.
- 2 - BERTTELI, Milton S et al. Hepatites virais e seus marcadores. Revista Científica da AMECS, v.2, n.1, 1993.
- 3 - Hepatites virais agudas. Uma abordagem prática o clínico. Jornal Brasileiro de Medicina. v.68, n.5, p.105-119, maio 1995.
- 4 - MENDES, T. de Figueiredo. Marcadores Virais no Diagnóstico da Hepatite. Rio de Janeiro: Serviço de Hapatologia. Santa Casa do Rio de Janeiro, 1986.
- 5 - BOLETIM DO SERVIÇO DE HEPATOLOGIA. Moderna Hepatologia. Rio de Janeiro: Santa Casa, jan. 1987. Edição Especial.
- 6 - ROMANO, Carla C., JUNIOR, Itamar Souza de O. Hepatites Virais - Atualização Clínico-Laboratorial. News Lab, v.3, n.10, p.88-96, maio/jun 1995.
- 7 - POLESKY, Herbert F. Vírus Transmitidos por transfusão. In: HARMENING, Denise. Técnicas Modernas em Banco de Sangue e transfusão. Rio de Janeiro: Revinter, 1992. p. 19-21.
- 8 - SILVA, Luíz Caetano da. Hepatites Agudas e Crônicas. 2. Ed. São Paulo: Sarvier, 1995.
- 9 - MENDES, Figueiredo, PITELLA, Ana Maria. Recentes Avanços em Hepatites. São Paulo: Fundo Editorial BYK, 1993.
- 10 - SHERLOCK, Sheila. Hepatite Viral. Doenças do Fígado e do Sistema Biliar. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1989. p. 215-237.
- 11 - GITNIK, Gary L. Acut Viral Hepatitis: A Reassement with Enphasis on Sorologic and Terapeutic Advances. In: BERCK, J. Eduard. Developments in Digestive Diseases. Philadelphia: Lea & Febger, 1980. p. 226-242.
- 12 - LAVINE JOEL et al. Acut Viral Hepatitis. In: WRIGHT RALPH. Wright's Liver and Biliary Disease. London: W.B. Saunders, 1992. p. 700-750.
- 13 - TASSOPOLOS, Nicolaos C. et al. Ig r anti-body to Hepatitis B Core Antigen: A Marker of Infectivity. The New England Journal of Medicine. v.313, n.26, p.1659-1660, dec, 1995.
- 14 - TONG, MYRON J., et al. Studies on the Maternal-Infant transmission of Viruses Which Cause Acut Hepatitis. Gastroenterology. v.80, n.5, p.999-1004, may 1981.
- 15 - BOHANMANESH, Phatali et al. Viral Hepatitis During the Pregnancy. Gastroenterology. v.64, n.6, p.304-312, feb 1973.

- 16 - SCHWEITZER, Irwing L. et al. Viral Hepatitis B in Neonates and Infants. The American Journal of Medicine. v.55, p.762-771, dec.1973.
- 17 - SILVA, Adávio de Oliveira e, et al. Manifestações Extra-Hepáticas das Hepatites Virais. Anais Paulista de Medicina e Cirurgia. v.120, n.4, p.103-109, out/nov/dez.1993.
- 18 - Hbs Ag, anti-HBc e ALT; Segurança na Triagem da Hepatite B. Organo News. v.1, n.5, p.1-2, abr.1995.
- 19 - VASCONCELLOS, Djalma. Hepatite por Vírus. Gastroenterologia Prática. São Paulo: Sarvier, 1970. p.266-267.
- 20 - SCHINDLER, Rudolf. Diseases of the Liver. Synopses of Gastroenterology. New York: Grune & Stratton, 1957. p.255-256.
- 21 - LYRA, Luís Guilherme Costa. Hepatite a vírus, A, B, C, D, E. In: DANI, Renato, CASTRO, Luís de Paula. Gastroenterologia Clínica. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1993, p.1251-1287.
- 22 - SILVA, Paulo Roberto Nery da. Hepatite Aguda por Vírus A e B. In: PASSOS, Mauro Romero Leal. Doenças Sexualmente Transmissíveis. 2 ed. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 1987. p. 158-163.
- 23 - FOCACCIA, Roberto, ANDRADE, Dahir Ramos de. Hepatites Virais. In: VERONESI, Ricardo. Doenças Infecciosas e Parasitárias. 8 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991. p.132-151.
- 24 - LACAZ, Carlos da Silva. AIDS / SIDA - Doutrina, Aspectos Iatrogenéticos, Infecções Oportunistas Associadas. São Paulo: Sarvier, 1985. p. 41-46.
- 25 - WILLIAM, Daniel C. Hepatite Viral. In: McCORMACK, William M. Doenças Transmitidas Sexualmente. Rio de Janeiro: Colina, 1985. p. 231-243.
- 26 - KOLTS, Byron E. Viral Hepatitis. in: CLIFF, Lughton, JOHNSON, Joseph E. Clinical Concepts of Infection Diseases. Baltimore: Williams & Wilkins, 1982. p.217-223.
- 27 - MURRAY, Patrick R., et al. Microbiologia Médica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1990. p.402-417.
- 28 - JAWETZ, Ernest, et al. Microbiologia Médica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1987. p. 366-378.
- 29 - TUOMALA, Ruth, SCHOENBAUM, Stephen C. Doenças Transmitidas Sexualmente durante a Gravidez. In: McCORMACK, William M. Doenças transmitidas Sexualmente. Rio de Janeiro: Colina, 1985.p.231-243.
- 30 - FAÇANHA, Mônica Cardoso et al. Como melhorar o diagnóstico etiológico das hepatites em Fortaleza ? In: CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL, 23, 1997, Belo Horizonte. Anais do XXXIIIº Congresso da Sociedade brasileira de Medicina Tropical: Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 1997. (Pôster).