

HENRIQUE LECOUR

HEPATITE VÍRICA

EPIDEMIOLOGIA E DIAGNÓSTICO

PORTO

1 9 8 3

HENRIQUE LECOUR

HEPATITE VÍRICA

EPIDEMIOLOGIA E DIAGNÓSTICO

*DISSERTAÇÃO DE CANDIDATURA AO GRAU
DE DOUTOR, APRESENTADA À FACULDADE
DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DO PORTO*

PORTO

1 9 8 3

Artigo 48.º, § 3.º – A Faculdade não responde pelas doutrinas expendidas na dissertação.

(Regulamento da Faculdade de Medicina do Porto, 29 de Janeiro de 1931 – Decreto n.º 19 337).

TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DO PROFESSOR
DOUTOR TOMÉ RIBEIRO, NO SERVIÇO DE CLÍNICA DAS DOENÇAS
INFECCIOSAS DA FACULDADE DE MEDICINA DO PORTO – HOSPITAL
DE S. JOÃO E NO LABORATÓRIO DE RADIOISÓTOPOS DA FACUL-
DADE DE MEDICINA DO PORTO (DIRECTOR: DR.ª IZOLETT AMARAL)

SUBSIDIADO PELA FUNDAÇÃO CALOUSTE GULBENKIAN

*À memória
dos que me foram queridos*

*À Rita
à Gabriela
e ao João Henrique
pelas longas horas de ausência*

Ao Professor Tomé Ribeiro

ÍNDICE

ABREVIATURAS UTILIZADAS	11
INTRODUÇÃO	13
MATERIAL E MÉTODOS	17
I – PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO PELOS VÍRUS DA HEPATITE A E DA HEPATITE B NA POPULAÇÃO PORTUGUESA DO CONTINENTE.....	17
II – PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE B EM GRUPOS DE ALTO RISCO.....	21
1. Toxicómanos	21
2. Doentes mentais internados.....	21
3. Hemodialisados crónicos	21
4. Pessoal das Unidades de Hemodiálise.....	22
III – ESTUDO ETIOLÓGICO DE 300 CASOS DE HEPATITE AGUDA VÍRICA	22
IV – CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO DA HEPATITE AGUDA VÍRICA	23
V – MÉTODO DE DETERMINAÇÃO DOS MARCADORES SÉRICOS DA HEPATITE A E DA HEPATITE B	23
VI – TÉCNICAS RADIOIMUNOLÓGICAS UTILIZADAS	24
1. Determinação do anticorpo da HA	24
2. Determinação do anticorpo da HA IgM.....	24
3. Determinação do antígeno de superfície da HB	25
4. Determinação do anticorpo de superfície da HB.....	25
5. Determinação do anticorpo do “core” da HB.....	25
6. Determinação do antígeno “e” da HB.....	26
7. Determinação do anticorpo “e” da HB	26
RESULTADOS	29
I – PREVALÊNCIA DO ANTICORPO DA HEPATITE A NA POPULAÇÃO PORTUGUESA DO CONTINENTE.....	29
II – PREVALÊNCIA DOS MARCADORES DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE B NA POPULAÇÃO PORTUGUESA DO CONTINENTE.....	32
1. Prevalência do antígeno de superfície da Hepatite B.....	32
2. Prevalência do anticorpo de superfície da Hepatite B	33
III – PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE B EM GRUPOS DE ALTO RISCO.....	36
1. Toxicómanos	36
2. Doentes mentais internados.....	37
3. Hemodialisados crónicos	39
4. Pessoal das Unidades de Hemodiálise.....	40

IV – ESTUDO ETIOLÓGICO DE 300 CASOS DE HEPATITE VÍRICA	41
1. Hepatite A	41
2. Hepatite B.....	42
3. Hepatite não-A, não-B.....	43
4. Hepatite A e Hepatite B simultâneas.....	43
5. Hepatites não classificadas.....	44
6. Determinação do anti-HA total.....	44
7. Distribuição etiológica por idades.....	45
8. Dados epidemiológicos.....	45
DISCUSSÃO	49
I – EPIDEMIOLOGIA DA HEPATITE AGUDA VÍRICA	49
1. Epidemiologia da Hepatite A em Portugal Continental.....	49
2. Epidemiologia da Hepatite B em Portugal Continental	57
2.1. Prevalência do antígeno de superfície	59
2.2. Prevalência do anticorpo de superfície	69
2.3. Transmissão da infecção	74
3. Epidemiologia da Hepatite não-A, não-B.....	80
4. Epidemiologia da Hepatite Vírica em grupos de alto risco	85
4.1. Toxicómanos	86
4.2. Doentes mentais.....	90
4.3. Unidades de Hemodiálise: hemodialisados e pessoal.....	93
4.4. Outros grupos de alto risco	101
4.4.1. Pessoal hospitalar.....	101
4.4.2. Hemofílicos e multitransfundidos	106
4.4.3. Prostitutas e homossexuais masculinos.....	107
II – DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO DA HEPATITE AGUDA VÍRICA.....	109
1. Diagnóstico da Hepatite A.....	109
2. Diagnóstico da Hepatite B	114
2.1. Determinação do antígeno de superfície	115
2.2. Determinação do anticorpo de superfície	119
2.3. Determinação do anticorpo do “core”.....	120
2.4. Determinação do antígeno e do anticorpo “e”.....	123
2.5. Determinação no soro da partícula de Dane, do anticorpo anti-Dane, do ADN do vírus da HB e da polimerase do ADN	123
2.6. Determinação do agente delta	125
3. Diagnóstico da Hepatite não-A, não-B.....	126
4. Critérios de diagnóstico etiológico da Hepatite Aguda Vírica	128
5. Análise etiológica da casuística hospitalar estudada	130
6. Comparação da casuística hospitalar estudada com outras casuísticas hospitalares.....	138
RESUMO E CONCLUSÕES	143
SUMMARY AND CONCLUSIONS	149
AGRADECIMENTO	153
BIBLIOGRAFIA	155

ABREVIATURAS UTILIZADAS

HA	Hepatite A
HB	Hepatite B
HNANB	Hepatite não-A, não-B
anti-HA	anticorpo para o antígeno do vírus da HA
anti-HA IgM	anticorpo da classe IgM para o antígeno do vírus da HA
anti-HA IgG	anticorpo da classe IgG para o antígeno do vírus da HA
HBs Ag	antígeno de superfície do vírus da HB
HBc Ag	antígeno do "core" do vírus da HB
HBe Ag	antígeno "e" do vírus da HB
anti-HBs	anticorpo para o antígeno de superfície do vírus da HB
anti-HBc	anticorpo para o antígeno do "core" do vírus da HB
anti-HBc IgM	anticorpo da classe IgM para o antígeno do "core" do vírus da HB
anti-HBe	anticorpo para o antígeno "e" do vírus da HB
ALAT	alanino-aminotransferase
IgG	imunoglobulina G
IgM	imunoglobulina M
IgA	imunoglobulina A
FC	fixação do complemento
EID	electroimunodifusão
ELISA	método imunoenzimático
IAHA	hemaglutinação por imunoaderência
ID	imunodifusão radial
IF	imunofluorescência
RIA	método radioimunológico
RPHA	hemaglutinação passiva inversa

INTRODUÇÃO

Espalhada por todo o Mundo, embora com diferente incidência, a infecção do Homem pelos vírus da hepatite é actualmente um dos mais importantes problemas de Saúde Pública. Atingindo centenas de milhões de pessoas, esta endemia afecta não apenas os países do chamado Terceiro Mundo, onde predomina, mas também os países desenvolvidos. A sua erradicação, conquanto desejada, não é tarefa de fácil resolução, já que factores de ordem sócio-económica, higiénica e cultural convergem para a persistência da endemia. Como exemplo da sua extensão, estima-se em cerca de 200 milhões o número de portadores crónicos do vírus da Hepatite B (HB) existente no Mundo (Sobeslavski, 1978; Alter, 1980).

A gravidade da infecção reside não apenas na doença aguda que, por período limitado, pode incapacitar o indivíduo, eventualmente levando à morte, mas fundamentalmente na possibilidade de evolução para a cronicidade e no papel que o vírus da HB desempenha na génese do hepatoma.

Embora descrita já na Antiguidade por Hipócrates, foi com a descoberta do antigénio Austrália em 1965, por Blumberg e colab., que o conhecimento da Hepatite Vírica sofreu notável impulso. A concessão do Prémio Nobel a Blumberg é expressão bastante do mérito atribuído à descoberta deste marco fundamental da história da doença.

Compreendido que foi, nos finais da década de sessenta, o real significado do antigénio Austrália, como marcador que, pela primeira vez, permitia a caracterização de um dos tipos de Hepatite Vírica, outros passos importantes rapidamente se sucederam: descoberta da partícula de Dane em 1970 (Dane e colab.), do antigénio do "core" do vírus da HB em 1971 (Almeida e colab., 1971 a) e do antigénio "e" em 1972 (Magnius e Espmark). Em 1973 é isolado e identificado, por Feinstone e colab., o vírus da Hepatite A (HA), logo seguido da descoberta dos seus marcadores. Em breve síntese, foram esta as aquisições de maior relevo que permitiram, em escassos anos, a definição etiológica dos dois principais tipos de Hepatite Vírica: a HA e a HB. Mais tarde, em 1977, é descoberto um novo agente, o agente delta (Rizetto e colab.), que parece ser um agente saprófita do vírus da HB, cuja infecção poderá ser por ele agravada.

Com a possibilidade da caracterização serológica dos dois tipos de Hepatite Vírica até então conhecidos, logo surgiu a evidência de um terceiro tipo, que, por mera exclusão etiológica, foi designado por Hepatite não-A, não-B (HNANB). A atenção de que nos últimos anos tem sido alvo a HNANB reflecte bem o interesse por si gerado.

Finalmente, o achado de modelos animais para a infecção e as tentativas de cultura dos agentes responsáveis pela Hepatite Vírica permitiram não apenas o estudo

mais íntimo da infecção, como também a investigação de vacinas específicas, culminada com a preparação da vacina da HB.

A importância deste problema de Saúde Pública justifica que, em vários países, se procurasse fazer o estudo epidemiológico da Hepatite Vírica, quer na população geral, quer em grupos restritos, quer ainda em meio hospitalar. Conhecida a realidade da situação, poderia procurar organizar-se uma prevenção mais eficaz.

Estes aspectos levaram-nos a pretender fazer, pela primeira vez em Portugal, um estudo epidemiológico a nível nacional, com objectivo de conhecer a verdadeira incidência da Hepatite Vírica no País. Os dados existentes eram escassos: apenas a informação obtida dos Serviços de Saúde sobre o número de casos declarados anualmente como Hepatite Epidémica, única hepatite de declaração obrigatória, e alguns trabalhos sobre a prevalência do antígeno de superfície da HB (HBs Ag) em hemodadores, nas cidades do Porto (Araújo e colab., 1970), Lisboa (Caetano e Mateus, 1972; Prates e Gomes, 1975) e Coimbra (Porto, 1981).

A primeira informação reveste-se, no entanto, de escasso significado, já que não só é muito limitado o número de casos declarados, como ainda o seu diagnóstico é geralmente apoiado numa presunção clínica, laboratorial e epidemiológica, insuficiente para o correcto diagnóstico. Pode unicamente observar-se que a Hepatite Epidémica, designação correspondente à HA, não tem nos últimos dez anos mostrado quaisquer indícios de regressão (Fig. 1). Por outro lado, os trabalhos nacionais sobre a prevalência do HBs Ag, por limitados a grupos seleccionados e urbanos e utilizando métodos de menor sensibilidade, não podem reflectir o que se

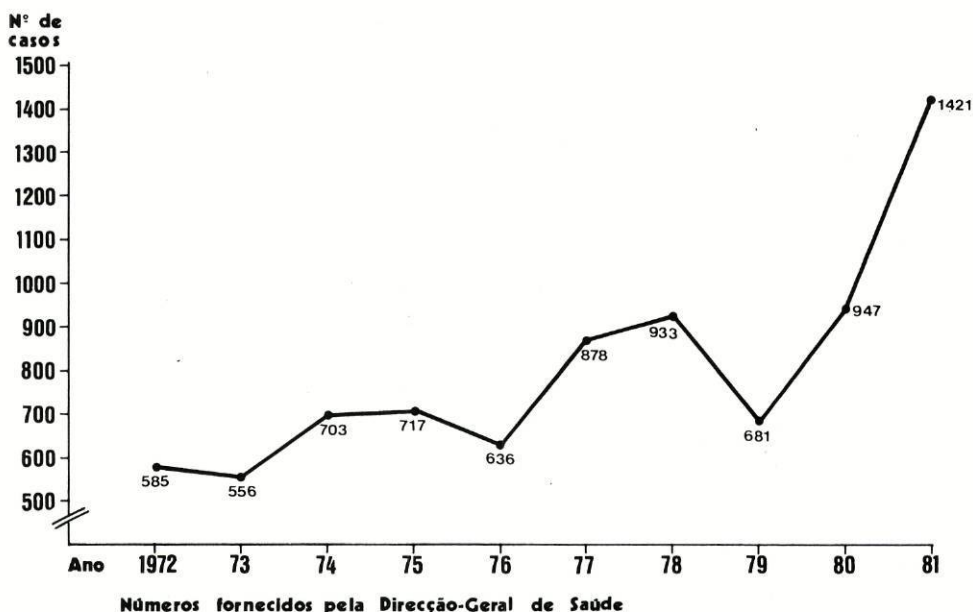


FIG. 1 – Número de casos declarados de Hepatite Epidémica em Portugal Continental, 1972-1981

passa com a população normal, devendo apenas ser considerados como meros indicadores da situação existente.

O estudo da prevalência da Hepatite Vírica obriga a uma metodologia correcta na selecção da amostra da população e à pesquisa dos vários marcadores da HA e da HB e não apenas do HBs Ag. Por isso, utilizamos amostras significativas da população normal, de todos os distritos do Continente e de todos os grupos etários, abrangendo quer população urbana, quer população rural, de ambos os sexos. A pesquisa dos marcadores da Hepatite Vírica foi efectuada por método radioimunológico, considerado o mais sensível e o mais específico, e os resultados obtidos foram corrigidos em função da população portuguesa, utilizando o último Censo Populacional publicado (1970).

Além do estudo epidemiológico realizado na população normal, julgamos de interesse avaliar a importância da infecção pelo vírus da HB em alguns grupos considerados de alto risco e que podem constituir importante reservatório dessa infecção. Assim, estudamos um grupo de toxicómanos, um grupo de doentes mentais hospitalizados, um grupo de hemodialisados crónicos e o pessoal médico e de enfermagem de duas Unidades de Hemodiálise. Pode, assim, conhecer-se a verdadeira dimensão da epidemia da HA e da HB em Portugal Continental.

Numa segunda parte da nossa investigação estudamos, também pela primeira vez entre nós, a etiologia de 300 casos de Hepatite Aguda Vírica hospitalizados.

O diagnóstico etiológico, habitualmente formulado, é apoiado em dados clínicos e epidemiológicos, no estudo laboratorial de rotina e na pesquisa, por métodos geralmente de pouca sensibilidade, do HBs Ag, o que impossibilita ou prejudica de modo evidente o esclarecimento da etiologia. Por isso, o diagnóstico etiológico dos 300 doentes da nossa casuística foi baseado na pesquisa por método radioimunológico dos vários marcadores séricos da HA e da HB. A maioria desses marcadores estudados não tinha sido ainda determinada no nosso País.

Deste modo, foi possível conhecer não apenas a incidência das diversas etiologias da Hepatite Aguda Vírica, quer na criança, quer no adulto, como ainda individualizar pela primeira vez em Portugal um grupo de doentes com HNANB. A experiência obtida permitiu-nos, também, estabelecer critérios de diagnóstico, mostrar as dificuldades que eventualmente surgem e apontar a metodologia a seguir no estudo de um doente.

Embora o programa tenha sido considerado suficiente para o cumprimento do preceito legal com a finalidade de obter o grau de doutor, é nosso objectivo continuar os trabalhos de investigação neste âmbito. Estudos por nós já realizados sobre a imunidade humoral na Hepatite Aguda Vírica (Lecour e colab., 1982 b; 1982 c), a imunidade celular na HA (Lecour e colab., 1982 d; 1982 e), e a prevalência dos marcadores da infecção pelo vírus da HB na doença hepática alcoólica (Tomé Ribeiro e colab., 1982; 1982 a) e na endarterite obliterante do jovem (Roncon e colab., 1982; 1982 a) são disso testemunho.

Com a realização do nosso trabalho julgamos ter sido possível prestar um serviço à comunidade. A circunstância pode, assim, ser considerada exemplo do cumprimento da função social que também cabe à Universidade, atenta aos problemas reais do mundo que a rodeia.

MATERIAL E MÉTODOS

I – PREVALÊNCIA DA INFECCÃO PELOS VIRUS DA HEPATITE A E DA HEPATITE B NA POPULAÇÃO PORTUGUESA DO CONTINENTE

Foi estudada uma amostragem da população portuguesa do Continente, constituída por indivíduos de ambos os sexos, aparentemente saudáveis e seleccionados ao acaso, em concelhos de cada um dos 18 distritos do Continente – entre 3 a 5 concelhos por distrito. Com o objectivo da amostragem reflectir a população local, em cada distrito apenas foram seleccionados indivíduos aí nascidos e residentes, quer em áreas urbanas, quer em áreas rurais. O estudo foi realizado entre Janeiro e Dezembro de 1980.

A escolha da amostragem foi fundamentalmente feita com a colaboração do pessoal médico dos Centros de Saúde distritais e concelhios, e de acordo com normas por nós previamente estabelecidas. Assim, a cada indivíduo incluído no estudo correspondeu uma ficha com a identificação (número de ordem, idade, sexo, concelho da naturalidade e da residência) e com um questionário sumário sobre a existência de história de hepatite aguda ou de icterícia.

A amostragem dos distritos de Bragança, Évora e Viseu foi completada com a colaboração dos respectivos Hospitais Distritais. A população hospitalar estudada incluiu apenas traumatizados e doentes com afecções agudas benignas, sem patologia hepática evidente nem história de internamento hospitalar ou transfusão de sangue nos doze meses anteriores.

A população estudada, com idades compreendidas entre 1 e 84 anos, foi dividida em oito grupos etários: de cinco em cinco anos até aos 20 anos, de dez em dez anos até aos 49 anos e um último grupo que abrangeu os indivíduos com idade igual ou superior a 50 anos. Foram excluídos do estudo indivíduos com idade inferior a 1 ano, pela possibilidade de anticorpos maternos específicos, transmitidos por via placentária, persistirem nos primeiros meses de vida.

A amostragem abrangeu 80 indivíduos por distrito. No distrito do Porto, e apenas para o estudo da prevalência da infecção pelo vírus da HA, foi aproveitado um estudo-piloto por nós realizado no primeiro trimestre de 1980 (Lecour e colab., 1980) e que incluiu 410 indivíduos de ambos os sexos, sendo efectuado em 5 concelhos: 1 urbano (Porto), 2 semi-urbanos (Gondomar e Maia) e 2 rurais (Baião e Santo Tirso).

A prevalência da infecção pelo vírus da HA foi estudada pela determinação do anti-HA no soro de 1770 indivíduos, 731 (41,3%) do sexo masculino e 1039 (58,7%) do sexo feminino, escalonados em 8 grupos etários: 1-4 anos, 5-9 anos, 10-14 anos, 15-19 anos, 20-29 anos, 30-39 anos, 40-49 anos e 50 ou mais anos. Com a exceção referida do distrito do Porto, em cada um dos restantes 17 distritos o número de indivíduos estudados foi de 80 por distrito: 10 por grupo etário; no distrito do Porto, onde a amostragem foi de 410 indivíduos, os grupos etários abrangeram entre 35 e 75 indivíduos. O total de indivíduos por grupo etário variou entre 205 e 245 (Quadro I).

QUADRO I

Prevalência do anti-HA. População estudada

Total de indivíduos: 1770

Distrito do Porto 410 indivíduos
 Restantes 17 distritos (80 amostras por distrito) 1360 indivíduos

Proveniência

População urbana e rural
 Normais ou sem patologia hepática

DISTRIBUIÇÃO ETÁRIA				DISTRIBUIÇÃO POR SEXO	
Idade (anos)	Distrito do Porto	Restantes distritos	Total		
1-4	75	170	245	Masculino	731
5-9	75	170	245	Feminino	1039
10-14	40	170	210		
15-19	45	170	215		
20-29	55	170	225		
30-39	50	170	220		
40-49	35	170	205		
≥ 50	35	170	205		

A prevalência da infecção pelo vírus da HB foi estudada pela determinação no soro do HBs Ag e do anti-HBs:

I—A prevalência sérica do HBs Ag foi estudada em 1440 indivíduos, 539 (37,4%) do sexo masculino e 901 (62,6%) do sexo feminino, escalonados em 5 grupos etários: 15-19 anos, 20-29 anos, 30-39 anos, 40-49 anos e 50 ou mais anos. O número de indivíduos estudados em cada distrito foi de 80: 16 por grupo etário. O total de indivíduos por grupo etário foi de 288 (Quadro II).

Nos portadores do HBs Ag foi efectuada a pesquisa do anti-HBc, do HBe Ag e do anti-HBe.

II—A prevalência sérica do anti-HBs foi estudada em 1980 indivíduos, 815 (41,2%) do sexo masculino e 1165 (58,8%) do sexo feminino, divididos em 8 grupos etários: 1-4 anos, 5-9 anos, 10-14 anos, 15-19 anos, 20-29 anos, 30-39 anos, 40-49 anos e 50 ou mais anos. O número de indivíduos estudados em cada distrito

QUADRO II

Prevalência do HBs Ag. População estudada

Total de indivíduos: 1440

Proveniência 80 indivíduos por distrito
População urbana e rural
Normais ou sem patologia hepática

DISTRIBUIÇÃO ETÁRIA		DISTRIBUIÇÃO POR SEXO	
Idade (anos)	Nº de indivíduos		
15-19	288	Masculino	539
20-29	288	Feminino	901
30-39	288		
40-49	288		
≥ 50	288		

foi de 110: 10 por grupo etário até aos 14 anos e 16 por grupo etário para as idades superiores. O total de indivíduos por grupo etário foi de 180 até aos 14 anos e de 288 para os grupos de idade superior (Quadro III).

QUADRO III

Prevalência do anti-HBs. População estudada

Total de indivíduos: 1980

Proveniência 110 indivíduos por distrito
População urbana e rural
Normais ou sem patologia hepática

DISTRIBUIÇÃO ETÁRIA		DISTRIBUIÇÃO POR SEXO	
Idade (anos)	Nº de indivíduos		
1-4	180	Masculino	815
5-9	180	Feminino	1165
10-14	180		
15-19	288		
20-29	288		
30-39	288		
40-49	288		
≥ 50	288		

Com a finalidade de obter as prevalências nacional, em cada grupo etário e em cada distrito, ajustadas à população portuguesa, os resultados das determinações séricas do anti-HA e do anti-HBs foram corrigidos por método directo (Lilienfeld, A. e Dowd, J., 1976) e de acordo com o 11.º Recenseamento da População (1970), último publicado.

Determinação das prevalências corrigidas

Com base no número de amostras positivas em cada grupo examinado, constituído por 10 ou por 16 amostras conforme o anticorpo estudado, foi directamente calculado o número provável de indivíduos portadores do respectivo anticorpo na população portuguesa correspondente a esse grupo etário e a esse distrito.

$$p' = \frac{a \times p}{A}$$

a – n.º de amostras positivas em cada grupo estudado;

A – n.º de amostras de cada grupo estudado – 10 ou 16;

p – população portuguesa correspondente a cada grupo estudado;

p' – n.º de indivíduos provavelmente portadores do anticorpo na população portuguesa correspondente a cada grupo estudado.

Prevalência etária corrigida – é a percentagem do somatório de todos os indivíduos provavelmente portadores do anticorpo em toda a população portuguesa correspondente a esse grupo etário.

$$\text{Prevalência etária corrigida} = \frac{\sum_{n=1}^{18} p'_n}{Pe_n} \times 100.$$

$p'_n = \{p'_{1'}, p'_{2'}, p'_{3'}, \dots, p'_{18'}\}$ – representa o conjunto dos indivíduos provavelmente portadores do anticorpo em todos os distritos do Continente, em cada grupo etário considerado.

Pe_n – representa a população portuguesa correspondente ao grupo etário considerado. Assim, Pe_1 corresponde ao grupo etário de 1-4 anos, Pe_2 corresponde ao grupo etário de 5-9 anos, e sucessivamente até Pe_8 , correspondente ao grupo etário ≥ 50 anos.

Prevalência distrital corrigida – é a percentagem do somatório de todos os indivíduos provavelmente portadores do anticorpo em toda a população portuguesa correspondente a esse distrito*.

$$\text{Prevalência distrital corrigida} = \frac{\sum_{m=1}^8 p'_m}{Pd_n} \times 100.$$

$p'_m = \{p'_{1'}, p'_{2'}, \dots, p'_{8'}\}$ – representa o conjunto dos indivíduos provavelmente portadores do anticorpo nos 8 grupos etários considerados em cada um dos distritos.

Pd_n – representa a população portuguesa correspondente ao distrito considerado. Assim Pd_1 corresponde ao distrito de Aveiro, Pd_2 corresponde ao distrito de Beja e sucessivamente até Pd_{18} , correspondente ao distrito de Viseu.

Prevalência portuguesa corrigida – é a percentagem de todos os indivíduos provavelmente portadores do anticorpo na população portuguesa*.

$$\text{Prevalência portuguesa corrigida} = \frac{P'}{P} \times 100.$$

P' – total de indivíduos provavelmente portadores do anticorpo na população portuguesa.

P – total da população portuguesa.

O estudo estatístico dos resultados foi efectuado pelo método do qui-quadrado com correcção de Yates.

* Como se referiu, foi excluída do estudo a população de idade inferior a 1 ano.

II – PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO PELO VIRUS DA HEPATITE B EM GRUPOS DE ALTO RISCO

- 1 – TOXICÓMANOS
- 2 – DOENTES MENTAIS INTERNADOS
- 3 – HEMODIALISADOS CRÓNICOS
- 4 – PESSOAL DAS UNIDADES DE HEMODIÁLISE

O estudo da prevalência da infecção pelo vírus da HB nos grupos de alto risco foi efectuado pela determinação sérica do HBs Ag, do anti-HBs e do anti-HBc; nos portadores do HBs Ag foi também pesquisado o HBe Ag e o anti-HBe.

1. Toxicómanos

Foi estudado um grupo de 50 toxicómanos em tratamento no Centro de Estudos e Profilaxia da Droga do Porto. Esse grupo constituía o total de toxicómanos em tratamento durante o período em que foi efectuado o estudo. Pertenciam ao sexo masculino 42 indivíduos e ao sexo feminino 8, sendo as suas idades compreendidas entre 17 e 48 anos (idade média 23,1 anos). Os indivíduos estudados referiram toxicoddependência entre 1 e 17 anos (tempo médio 6,3 anos), com uso de várias drogas por via parentérica, geralmente por via endovenosa e com frequência diária.

A observação clínica dos toxicómanos estudados foi feita por médicos do Centro, sendo também inquirida a existência de passado de hepatite aguda ou de icterícia.

2. Doentes mentais internados

Foi estudado um grupo de 100 doentes mentais, escolhidos ao acaso entre os doentes internados no Hospital de Conde Ferreira, e com idades compreendidas entre 20 e 79 anos (idade média 43,2 anos). Pertenciam ao sexo masculino 51 doentes e ao sexo feminino 49. O tempo de hospitalização dos doentes estudados variava entre 3 e 46 anos (hospitalização média 12,2 anos). Trinta e cinco doentes eram oligofrénicos, 35 outros eram esquizofrénicos e 30 tinham outras psicopatias (demência senil, psicose maniaco-depressiva, psicose alcoólica e epilepsia); nenhum dos doentes era mongolóide ou toxicómano.

3. Hemodialisados crónicos

Foi estudado um grupo de 44 doentes submetidos a hemodiálise por insuficiência renal crónica, 30 do sexo masculino e 14 do sexo feminino, e com idades compreendidas entre 16 e 61 anos (idade média 35,3 anos). O estudo foi efectuado em duas Unidades de Hemodiálise, pertencendo 23 doentes a uma das unidades e 21 à outra. Cada doente estava submetido a três sessões semanais de hemodiálise. A investigação nos hemodialisados crónicos foi realizada durante o período de um ano (Novembro de 1979 a Novembro de 1980), sendo efectuadas três determinações com periodicidade semestral.

4. Pessoal das Unidades de Hemodiálise

Foi estudado o pessoal médico e de enfermagem das duas Unidades de Hemodiálise referidas, num total de 21 elementos: 10 médicos, com idades entre 28 e 59 anos (idade média 40,2 anos) e 11 enfermeiras, com idades entre 27 e 42 anos (idade média 35,1 anos). O pessoal estudado tinha entre 1 e 20 anos de trabalho nas Unidades (tempo médio de serviço 8,3 anos). Foi inquirida a cada elemento a existência de passado de hepatite aguda ou de icterícia.

III – ESTUDO ETIOLÓGICO DE 300 CASOS DE HEPATITE AGUDA VÍRICA

Foram estudados 300 doentes sucessivamente internados por Hepatite Aguda Vírica no Serviço de Doenças Infecciosas do Hospital de S. João, entre 1 de Novembro de 1979 e 31 de Agosto de 1982. Durante o mesmo período foram hospitalizados no Serviço em referência 2170 doentes de todos os escalões etários, correspondendo a casuística estudada a 13,8% do total de causas de hospitalização. A quase totalidade dos doentes internados era oriunda do Porto e dos concelhos limítrofes.

Os doentes tinham idades compreendidas entre 13 meses e 81 anos: 148 doentes (49,3%) tinham idade inferior a 15 anos (idade média 6,8 anos) e 152 (50,7%) tinham idade igual ou superior (idade média 33,4 anos). Pertenciam ao sexo masculino 161 doentes (53,7%) e ao sexo feminino 139 doentes (46,3%).

O estudo obedeceu a um protocolo individual, abrangendo elementos de índole clínica, epidemiológica e analítica.

De acordo com o protocolo, os exames analíticos incluíam provas hepáticas, determinação do hemograma, contagem de plaquetas, electrocardiograma, além de outros exames subsidiários de rotina hospitalar. As provas hepáticas englobavam o doseamento no soro de: aminotransferases, bilirrubinas total e indirecta, fosfatase alcalina, gama-glutamil transferase, colesterol total e esterificado, proteinograma com fraccionamento electroforético e factores de coagulação.

Os exames subsidiários eram efectuados logo após a hospitalização, sendo repetidos durante o internamento, com periodicidade quinzenal; nos casos de evolução grave a periodicidade foi menor. As determinações analíticas foram realizadas no Laboratório Central do Hospital de S. João, segundo as técnicas nele utilizadas.

O diagnóstico de hepatite aguda vírica foi baseado em critérios clínicos e analíticos: quadro clínico sugestivo de hepatite aguda vírica e aumento das aminotransferases séricas no mínimo superior a cinco vezes o valor normal.

Foram excluídas a mononucleose infecciosa e a infecção citomegálica pelo exame e pela histórica clínica e por estudo hematológico e serológico específico. A hepatite tóxica e a hepatite alcoólica foram eliminadas pela ausência de história de ingestão ou contacto com produtos providos de toxicidade hepática conhecida.

O critério de cura foi baseado na normalidade do exame clínico e das provas hepáticas.

Em todos os doentes foi feita a pesquisa no soro do anti-HA IgM, do HBs Ag, do anti-HBs e do anti-HBc. Na quase totalidade dos doentes portadores de marcadores da infecção pelo vírus da HB foram também pesquisados o HBe Ag e o anti-HBe. Foi ainda pesquisado o anti-HA nos primeiros 111 doentes da casuística estudada.

As determinações dos marcadores foram efectuadas por método radioimunológico, em amostras de soro colhidas durante o internamento. Em 283 doentes (94,3%), a colheita da amostra inicial foi realizada dentro das primeiras quatro semanas de doença, na grande maioria dos casos nas primeiras duas semanas; apenas em 17 doentes (5,7%), a amostra de soro foi obtida após quatro semanas de doença: 13 doentes entre as seis e as oito semanas de doença e 4 às doze semanas. Em todos os doentes a amostra inicial foi obtida nas primeiras 48 horas de hospitalização.

Em 16 doentes com HA, a pesquisa do anti-HA IgM e do anti-HA foi repetida 6 a 8 meses após a determinação inicial: aquando da colheita dessa amostra tardia todos esses doentes encontravam-se curados.

IV – CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO DA HEPATITE AGUDA VÍRICA

O diagnóstico de Hepatite A foi afirmado pela presença do anti-HA IgM na amostra sérica inicial.

O diagnóstico de Hepatite B foi afirmado pela presença do HBs Ag, com ausência do anti-HA IgM, na amostra sérica inicial; todos os doentes com HB possuíam simultaneamente o HBs Ag e o anti-HBc.

Foram considerados como Hepatite NANB os casos de Hepatite Aguda Vírica em que foi negativa a pesquisa no soro do anti-HA IgM e de todos os marcadores de infecção pelo vírus da HB. Como foi referido, foram também excluídas a mononucleose infecciosa e a infecção pelo vírus citomegálico como eventuais causas de hepatite aguda.

V – MÉTODO DE DETERMINAÇÃO DOS MARCADORES SÉRICOS DA HEPATITE A E DA HEPATITE B

A determinação dos marcadores da infecção pelos vírus da HA e da HB (anti-HA, anti-HA IgM, HBs Ag, anti-HBs, anti-HBc, HBe Ag e anti-HBe) foi efectuada no soro por método radioimunológico em fase sólida, utilizando os reagentes preparados pelos Laboratórios Abbott (Chicago, USA).

Após a colheita de uma amostra de 5 ml de sangue era feita a imediata separação do soro, conservado a -20° C até ser efectuada a determinação.

O estudo dos marcadores foi realizado no Laboratório de Radioisótopos da Faculdade de Medicina do Porto, sendo as técnicas laboratoriais montadas por nós, de acordo com as instruções do fornecedor.

A leitura do teor de radioactividade das determinações foi feita num contador "1280 Ultrograma – LKB Wallac".

VI – TÉCNICAS RADIOIMUNOLÓGICAS UTILIZADAS

1. Determinação do anticorpo da HA

Foi utilizado o conjunto de reagentes HAVAB (Abbott). A pesquisa é baseada no princípio da competição imunológica entre o anti-HA eventualmente existente no soro em estudo e um anti-HA marcado com ^{125}I , postos em presença de antígeno da HA, obtido de primatas.

Cada conjunto permite 100 determinações simultâneas: 95 amostras e 5 testemunhos (3 negativos e 2 positivos), que são fornecidos com os reagentes.

TÉCNICA: 200 μl de reagente contendo anti-HA ^{125}I são adicionados a 10 μl da amostra de soro em estudo ou do reagente testemunho. A mistura obtida é seguidamente posta em contacto com uma esfera de polistereno revestida de antígeno do vírus da HA. Após incubação em banho-maria a 45° C durante 4 horas, são feitas duas lavagens sucessivas com água destilada. A esfera de polistereno é então introduzida num tubo e posta no contador de radiações, determinando-se o teor de radioactividade presente. Quanto maior for a quantidade de anti-HA existente na amostra, menor será o teor de radioactividade presente na esfera correspondente.

O valor limite entre positivo e negativo (“cutoff”) é igual à média da soma das médias dos resultados dos 3 testemunhos negativos e dos 2 positivos (“cutoff” = $\frac{\bar{N} + \bar{P}}{2}$). A validade da reacção é confirmada pela relação da média dos resultados dos 3 testemunhos negativos com a média dos resultados dos 2 testemunhos positivos, que deve ser superior a 5, ou seja, $\frac{\bar{N}}{\bar{P}} > 5$. Os resultados são considerados positivos (presença do anti-HA) se inferiores ao valor do “cutoff”.

2. Determinação do anticorpo da HA IgM

Foi utilizado o conjunto de reagentes HAVAB M (Abbott). A pesquisa é realizada em três fases sucessivas: numa primeira fase o anti-HA IgM, eventualmente presente no soro em estudo, é posto em contacto com um anticorpo anti-IgM humano, obtido de soro de cabra imunizada; numa segunda fase a combinação reage com o antígeno do vírus da HA, obtido de primatas, e finalmente é juntado um anti-HA marcado com ^{125}I . Obtém-se, assim, uma reacção imunológica em “sandwich”: anti-HA IgM + HA Ag + anti-HA ^{125}I .

Cada conjunto permite 50 determinações simultâneas: 45 amostras e 5 testemunhos (3 negativos e 2 positivos), que são fornecidos com os reagentes.

TÉCNICA: A amostra de soro em estudo é previamente diluída em solução salina normal a 1/200 (10 μl da amostra em 2,0 ml de solução salina normal). A 10 μl da amostra diluída ou do reagente testemunho são adicionados 200 μl de um segundo diluente, que é fornecido com o conjunto. A mistura obtida é posta em presença de uma esfera de polistereno revestida de anticorpo anti-IgM humano. Após incubação à temperatura ambiente durante 2 horas e duas lavagens sucessivas com água destilada, juntam-se 200 μl de reagente contendo antígeno do vírus da HA. Segue-se uma segunda incubação à temperatura ambiente durante 18 a 22 horas, completada por duas lavagens sucessivas com água destilada. Adicionam-se finalmente 200 μl de reagente contendo anti-HA ^{125}I . Após uma última incubação em banho-maria a 45° C durante 4 horas e duas lavagens com água destilada, a esfera de polistereno é introduzida num tubo e posta no contador de radiações, determinando-se o teor de radioactividade presente. Quanto maior for a quantidade de anti-HA IgM existente na amostra, maior será o teor de radioactividade presente na esfera correspondente.

O valor limite entre positivo e negativo (“cutoff”) é igual à soma da média dos resultados dos 3 testemunhos negativos com a média dos resultados dos 2 testemunhos positivos dividida por 10 (“cutoff” = $N + \frac{P}{10}$). A validade da reacção é confirmada pela relação da média dos resultados dos 2 testemunhos positivos com a média dos resultados dos 3 testemunhos negativos, que deve ser igual ou superior a 5, ou seja, $\frac{\bar{P}}{\bar{N}} \geq 5$. Os resultados são considerados positivos (presença do anti-HA IgM) se iguais ou superiores ao valor do “cutoff”.

3. Determinação do antígeno de superfície da HB

Foi utilizado o conjunto de reagentes "AUSRIA II" (Abbott). A pesquisa é baseada numa reacção imunológica em "sandwich". O HBs Ag eventualmente existente no soro em estudo é posto em contacto com anti-HBs obtido de cobaia imunizada. Numa segunda fase, a adição de anti-HBs humano marcado com ^{125}I , vai criar um sistema de "sandwich": anti-HBs + HBs Ag + anti-HBs ^{125}I .

Cada conjunto permite 10 determinações simultâneas: 90 amostras e 10 testemunhos (7 negativos e 3 positivos), que são fornecidos com os reagentes.

TÉCNICA: 200 μl da amostra de soro em estudo ou do reagente testemunho são postos em contacto com uma esfera de polistereno revestida de anti-HBs. Após incubação em banho-maria a 45° C durante 2 horas e duas lavagens sucessivas com água destilada, adicionam-se 200 μl de reagente contendo anti-HBs ^{125}I . Seguem-se uma última incubação em banho-maria a 45° C durante 1 hora e novamente duas lavagens sucessivas com água destilada. A esfera de polistereno é então introduzida num tubo e posta no contador de radiações, determinando-se o teor de radioactividade presente. Quanto maior for a quantidade de HBs Ag existente na amostra, maior será o teor de radioactividade presente na esfera correspondente.

O valor limite entre positivo e negativo ("cutoff") é igual ao produto da média dos resultados dos 7 testemunhos negativos pelo coeficiente 2,1 ($\bar{N} \times 2,1$). A validade da reacção é testada pela relação da média dos resultados dos 3 testemunhos positivos com a média dos resultados dos 7 testemunhos negativos que deve ser igual ou superior a 5, ou seja, $\frac{\bar{P}}{\bar{N}} \geq 5$. Os resultados são considerados positivos (presença do HBs Ag) se superiores ao "cutoff". Os resultados positivos são confirmados por repetição, de acordo com as instruções do laboratório fornecedor.

4. Determinação do anticorpo de superfície da HB

Foi utilizado o conjunto de reagentes "AUSAB" (Abbott). A pesquisa é também baseada numa reacção imunológica em "sandwich". O anti-HBs eventualmente existente no soro em estudo é posto em contacto com HBs Ag humano. Numa segunda fase a junção de HBs Ag humano marcado com ^{125}I , vai produzir uma reacção em "sandwich": HBs Ag + anti-HBs + HBs Ag ^{125}I .

Cada conjunto de reagentes permite 10 determinações simultâneas: 90 amostras e 10 testemunhos (7 negativos e 3 positivos), que são fornecidos com os reagentes.

TÉCNICA: 200 μl da amostra de soro em estudo ou de reagente testemunho são postos em contacto com uma esfera de polistereno revestida de HBs Ag (sub-tipos ad e ay). Após incubação à temperatura ambiente durante 16 a 22 horas e duas lavagens sucessivas com água destilada, são adicionados 200 μl de reagente contendo HBs Ag ^{125}I (sub-tipos ad e ay). Segue-se uma nova incubação à temperatura ambiente durante 4 horas, após o que são efectuadas duas lavagens sucessivas com água destilada. A esfera de polistereno é então introduzida num tubo e posta no contador de radiações, determinando-se o teor final de radioactividade presente. Quanto maior for a quantidade de anti-HBs existente na amostra, maior será o teor de radioactividade presente na esfera correspondente.

O valor limite entre positivo e negativo ("cutoff") é igual ao produto da média dos 7 resultados negativos pelo coeficiente 2,1 ($\bar{N} \times 2,1$). A validade da reacção é testada pela relação da média dos resultados dos 3 testemunhos positivos com a média dos resultados dos 7 testemunhos negativos, que deve ser igual ou superior a 15, ou seja, $\frac{\bar{P}}{\bar{N}} \geq 15$. Os resultados são considerados positivos (presença do anti-HBs) se superiores ao "cutoff". Os resultados positivos são confirmados por repetição, de acordo com as instruções do laboratório fornecedor.

5. Determinação do anticorpo do "core" da HB

Foi utilizado o conjunto de reagentes "CORAB" (Abbott). A pesquisa é baseada numa reacção de competição imunológica entre o anti-HBc eventualmente existente no soro em estudo e um anti-HBc humano marcado com ^{125}I , quando postos em presença de HBc Ag humano. Cada conjunto de

reagentes permite 100 determinações simultâneas: 90 amostras e 10 testemunhos (5 negativos e 5 positivos), que são fornecidos com os reagentes.

TÉCNICA: 100 μ l de reagente contendo anti-HBe 125 I são adicionados a 100 μ l da amostra de soro em estudo ou do reagente testemunho. A mistura obtida é seguidamente posta em contacto com uma esfera de polistereno revestida de HBe Ag. Após incubação à temperatura ambiente durante 18 a 22 horas e três lavagens sucessivas com água destilada, a esfera de polistereno é introduzida num tubo e posta no contador de radiações, determinando-se o teor final de radioactividade presente. Quanto maior for a quantidade de anti-HBe existente na amostra, menor será o teor de radioactividade presente na esfera correspondente.

O valor limite entre positivo e negativo ("cutoff") é igual à média da soma das médias dos resultados dos 5 testemunhos negativos e dos 5 positivos (" cutoff " = $\frac{N+P}{2}$). A validade da reacção é testada pela relação das médias dos resultados dos 5 testemunhos negativos e dos 5 positivos que deve ser superior a 5, ou seja, $\frac{N}{P} > 5$. Os resultados são considerados positivos (presença do anti-HBe) se iguais ou inferiores ao "cutoff".

6. Determinação do antígeno "e" da HB

Foi utilizado o conjunto de reagentes "Abbott-HBe". A pesquisa é baseada numa reacção imunológica em "sandwich". O HBe Ag eventualmente existente no soro em estudo é posto em contacto com anti-HBe humano. Numa segunda fase, a adição de anti-HBe humano marcado com 125 I vai criar um sistema "sandwich": anti-HBe + HBe Ag + anti-HBe 125 I.

Cada conjunto permite 50 determinações simultâneas: 44 amostras e 6 testemunhos (3 negativos e 3 positivos), que são fornecidos com os reagentes.

TÉCNICA: 200 μ l da amostra de soro em estudo ou do reagente testemunho são postos em contacto com uma esfera de polistereno revestida de anti-HBe. Após incubação à temperatura ambiente durante 18 a 22 horas e três lavagens sucessivas com água destilada, adicionam-se 200 μ l de reagente contendo anti-HBe 125 I. Seguem-se uma nova incubação em banho-maria a 45° C durante 3 horas e finalmente três lavagens sucessivas com água destilada. A esfera de polistereno é então introduzida num tubo e posta no contador de radiações, determinando-se o teor de radioactividade presente. Quanto maior for a quantidade de HBe Ag existente na amostra, maior será o teor de radioactividade presente na esfera correspondente.

O valor limite entre positivo e negativo ("cutoff") é igual ao produto da média dos resultados dos três testemunhos negativos pelo coeficiente 2,1 ($N \times 2,1$). A validade da reacção é testada pela relação das médias dos resultados dos 3 testemunhos positivos com a média dos resultados dos 3 testemunhos negativos, que deve ser superior a 4, ou seja, $\frac{P}{N} > 4$. Os resultados são considerados positivos (presença do HBe Ag) se iguais ou superiores ao "cutoff".

7. Determinação do anticorpo "e" da HB

Foi também utilizado o conjunto de reagentes "Abbott-HBe". A pesquisa é efectuada em 2 fases: numa primeira fase há uma reacção de competição imunológica entre o anti-HBe eventualmente existente no soro em estudo e um anti-HBe humano, que reveste uma esfera de polistereno, quando postos em presença de HBe Ag humano. Numa segunda fase, a adição de anti-HBe humano marcado com 125 I vai criar um sistema em "sandwich": anti-HBe (esfera) + HBe Ag + anti-HBe 125 I.

Cada conjunto permite 50 determinações simultâneas: 44 amostras e 6 testemunhos (3 negativos e 3 positivos), que são fornecidos com os reagentes.

TÉCNICA: 100 μ l da amostra de soro em estudo ou do reagente testemunho são adicionados a 100 μ l do reagente contendo HBe Ag e postos em contacto com uma esfera de polistereno revestida de anti-HBe. Após incubação à temperatura ambiente durante 18 a 22 horas e três lavagens sucessivas com

água destilada, são adicionados 200 μ l de reagente contendo anti-HBe ¹²⁵I. Seguem-se uma segunda incubação em banho-maria a 45° C durante 3 horas e outras três lavagens sucessivas com água destilada. A esfera de polistereno é então introduzida num tubo e posta no contador de radiações, determinando-se o teor de radioactividade presente. Quanto maior for a quantidade de anti-HBe existente na amostra, menor será o teor de radioactividade presente na esfera correspondente.

O valor limite entre positivo e negativo ("cutoff") é igual à média da soma das médias dos resultados dos 3 testemunhos negativos e dos 3 positivos ("cutoff" = $\frac{N+P}{2}$). A validade da reacção é testada pela reacção da média dos resultados dos 3 testemunhos negativos com a média dos resultados dos 3 testemunhos positivos, que deve ser superior a 4, ou seja, $\frac{N}{P} > 4$. Os resultados são considerados positivos (presença do anti-HBe) se iguais ou inferiores ao "cutoff".

RESULTADOS

I - PREVALÊNCIA DO ANTICORPO DA HEPATITE A NA POPULAÇÃO PORTUGUESA DO CONTINENTE

A pesquisa sérica do anti-HA foi positiva em 1394 (78,9%) dos 1770 indivíduos examinados, o que corresponde à prevalência corrigida para a população portuguesa do Continente de 84,9% (Quadro IV).

Foram determinadas as seguintes prevalências etárias corrigidas: 23,9% no grupo etário de 1 a 4 anos; 61,3% no grupo de 5 a 9 anos; 76,4% no grupo de 10 a 14 anos; 93,4% no grupo de 15 a 19 anos; 96,5% no grupo de 20 a 29 anos; 96,5% no grupo de 30 a 39 anos; 99,2% no grupo de 40 a 49 anos; 99,0% no grupo de 40 a 49 anos e 99,1% após os 50 anos (Quadro IV; Fig. 2).

Com exceção do distrito de Santarém, onde foi registado o valor mais baixo (76,7%), as prevalências distritais corrigidas variam entre 81,4% no distrito da

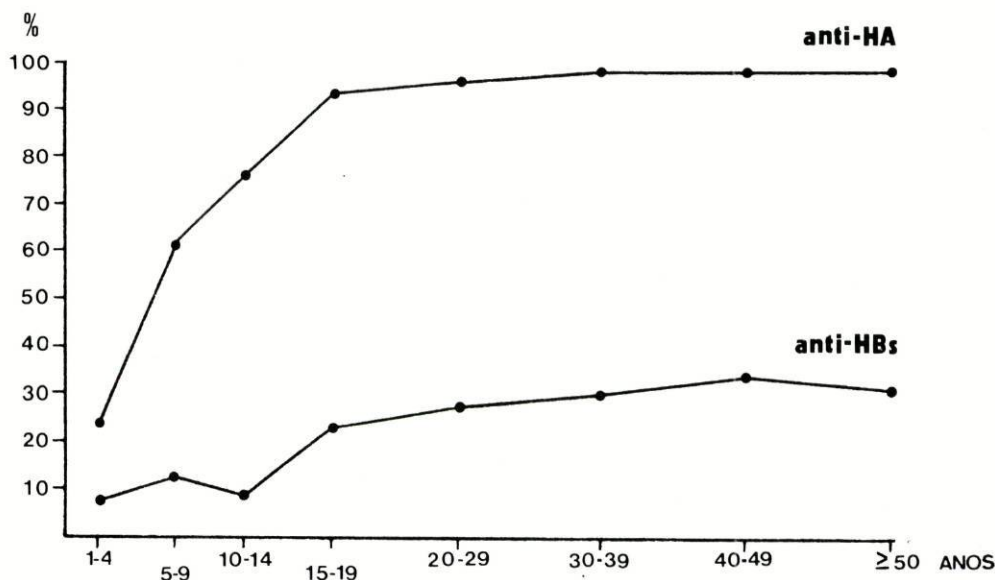


FIG. 2 - Prevalências etárias do anti-HA e do anti-HBs na população portuguesa

QUADRO IV
Prevalência do anticorpo da hepatite A

Distritos	Idade (anos)								Totais	Prevalências distritais corrigidas
	1-4	5-9	10-14	15-19	20-29	30-39	40-49	≥ 50		
Aveiro	3* 10**	6 10	9 10	8 10	10 10	10 10	10 10	10 10	66 80	84,6
Beja	1 10	5 10	9 10	8 10	9 10	10 10	9 10	10 10	61 80	84,4
Braga	4 10	8 10	10 10	10 10	10 10	10 10	10 10	9 10	71 80	86,8
Bragança	2 10	8 10	10 10	9 10	10 10	10 10	10 10	10 10	69 80	89,7
Castelo Branco	1 10	6 10	10 10	9 10	10 10	10 10	10 10	10 10	66 80	89,8
Coimbra	3 10	6 10	8 10	8 10	8 10	9 10	10 10	10 10	62 80	83,6
Évora	2 10	5 10	6 10	8 10	10 10	10 10	10 10	10 10	61 80	85,9
Faro	1 10	6 10	4 10	8 10	10 10	10 10	10 10	10 10	59 80	85,2
Guarda	2 10	6 10	7 10	10 10	9 10	10 10	9 10	9 10	62 80	81,4
Leiria	3 10	4 10	8 10	9 10	10 10	10 10	10 10	10 10	64 80	84,7
Lisboa	1 10	7 10	5 10	8 10	9 10	10 10	10 10	10 10	60 80	83,8
Portalegre	3 10	5 10	6 10	8 10	9 10	10 10	10 10	10 10	61 80	85,8
Porto	13 75	44 75	34 40	44 45	54 55	49 50	35 35	35 35	308 410	83,6
Santarém	2 10	1 10	2 10	8 10	9 10	10 10	10 10	10 10	52 80	76,7
Setúbal	4 10	5 10	9 10	9 10	9 10	10 10	10 10	10 10	66 80	87,9
Viana do Castelo ...	1 10	6 10	9 10	10 10	10 10	10 10	10 10	10 10	66 80	85,8
Vila Real	2 10	6 10	10 10	10 10	10 10	10 10	10 10	10 10	68 80	86,5
Viseu	6 10	9 10	9 10	9 10	10 10	10 10	9 10	10 10	72 80	91,0
Totais	54 245	143 245	165 210	193 215	216 225	218 220	202 205	203 205	1394 1770	
Prevalências etárias corrigidas	23,9	61,3	76,4	93,4	96,5	99,2	99,0	99,1		

Prevalência corrigida para a população portuguesa: 84,9%

* Número de amostras positivas. ** Número de amostras examinadas.

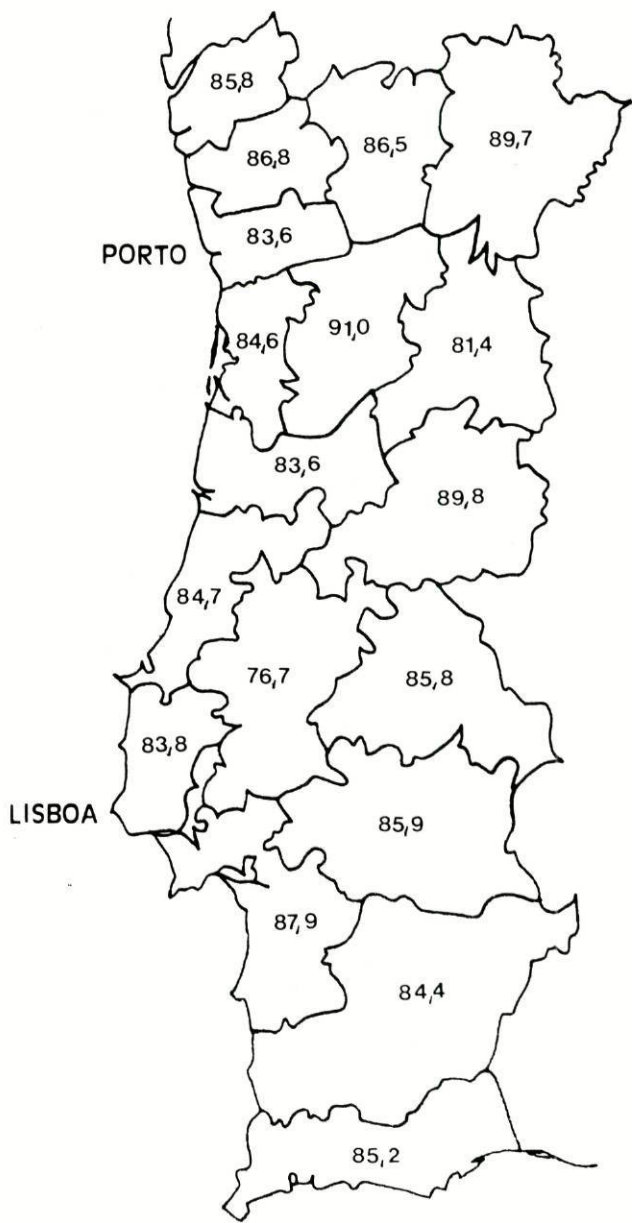


FIG. 3 – Prevalências distritais corrigidas do anti-HA em Portugal Continental

Guarda e 91,0% no distrito de Viseu (Quadro IV; Fig. 3). Os valores registados nos distritos de Santarém e de Viseu são estatisticamente diferentes dos valores determinados nos restantes distritos ($x^2 = 33,34$, $P = 0,01$); as diferenças verificadas são, contudo, desprovidas de significado real, podendo aceitar-se como uniforme a distribuição das prevalências distritais do anti-HA.

Quinhentos e sessenta e sete (77,6%) dos 731 indivíduos examinados do sexo masculino e 827 (79,6%) dos 1039 indivíduos do sexo feminino possuíam anti-HA; a diferença observada não é significativa ($x^2 = 1,542$, $P = 0,215$). (Quadro V).

Dos 1394 portadores de anti-HA, 74 (5,3%) referiram passado de hepatite aguda ou de icterícia.

QUADRO V

Distribuição por sexo dos portadores do anti-HA

Nº de indivíduos examinados		Nº de portadores do anti-HA (%)
Sexo masculino	731	567 (77,6%)
Sexo feminino	1039	827 (79,6)

II – PREVALÊNCIA DOS MARCADORES DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE B NA POPULAÇÃO PORTUGUESA DO CONTINENTE

1. Prevalência do antígeno de superfície da Hepatite B

A pesquisa sérica do HBs Ag foi positiva em 18 dos 1440 indivíduos examinados, o que corresponde à prevalência de 1,25% na população de idade igual ou superior a 15 anos (Quadro VI).

QUADRO VI

Prevalência do HBs Ag na população portuguesa

Nº de indivíduos examinados	Nº de portadores do HBs Ag	Prevalência (%)
1440	18	1,25

Onze das amostras positivas pertenciam a indivíduos do sexo masculino (prevalência 2,04%) e as restantes 7 a indivíduos do sexo feminino (prevalência 0,78%) ($x^2 = 3,01$, $P = 0,07$) (Quadro VII).

QUADRO VII

Prevalência do HBs Ag por sexo

Nº de indivíduos examinados	Nº de portadores do HBs Ag	Prevalência (%)
Sexo masculino	539	11
Sexo feminino	901	7

Quatro dos portadores tinham idades entre 15 e 19 anos (prevalência 1,39%), 4 outros tinham entre 20 e 29 anos (prevalência 1,39%), 6 tinham entre 30 e 39 anos (prevalência 2,08%), 3 tinham entre 40 e 49 anos (prevalência 1,04%) e 1 tinha idade superior a 50 anos (prevalência 0,35%) (Quadro VIII).

QUADRO VIII
Prevalência etária do HBs Ag

Idade (anos)	Nº de indivíduos examinados	Nº de portadores do HBs Ag	Prevalência etária (%)
15-19	288	4	1,39
20-29	288	4	1,39
30-39	288	6	2,08
40-49	288	3	1,04
≥ 50	288	1	0,35

Os 18 portadores do HBs Ag correspondiam às seguintes amostras distritais: Bragança e Lisboa – 3 portadores cada; Braga, Guarda, Porto – 2 portadores cada; Aveiro, Coimbra, Faro, Portalegre, Setúbal e Viana do Castelo – 1 portador cada. Nas amostras dos restantes 7 distritos (Beja, Castelo Branco, Évora, Leiria, Santarém, Vila Real e Viseu) não foram encontrados portadores do HBs Ag.

A pesquisa do anti-HBc foi efectuada em 14 portadores do HBs Ag, sendo positiva em 10 (71,4%) e negativa em 4 (28,6%). Não foi feita a pesquisa do anti-HBc nos restantes portadores por ser insuficiente a amostra de soro.

A determinação do HBe Ag foi positiva em 1 (5,6%) dos 18 portadores do HBs Ag e em 11 (61,1%) foi encontrado o anti-HBe; a pesquisa dos marcadores “e” foi negativa nos 6 restantes portadores (33,3%).

Dois (11,1%) dos 18 portadores do HBs Ag referiram hepatite aguda na história clínica.

2. Prevalência do anticorpo de superfície da Hepatite B

A pesquisa sérica do anti-HBs foi positiva em 401 (20,3%) dos 1980 indivíduos examinados, o que corresponde à prevalência corrigida para a população portuguesa do Continente de 24,3% (Quadro IX). Acima dos 15 anos de idade, 349 (24,2%) dos 1440 indivíduos estudados possuíam anti-HBs, o que corresponde à prevalência corrigida de 30,2% para a população de idade igual ou superior a 15 anos.

Foram determinadas as seguintes prevalências etárias corrigidas: 7,6% no grupo etário de 1 a 4 anos; 12,6% no grupo de 5 a 9 anos; 8,7% no grupo de 10 a 14 anos; 23,5% no grupo de 15 a 19 anos; 28,4% no grupo de 20 a 29 anos; 30,0% no grupo de 30 a 39 anos; 34,3% no grupo dos 40 a 49 anos e 31,3% após os 50 anos (Quadro IX; Fig. 2).

As prevalências distritais corrigidas apresentam diferenças acentuadas (Quadro IX; Fig. 4). Assim, no distrito de Lisboa foi determinado o valor mais

QUADRO IX

Prevalência do anticorpo de superfície da hepatite B

Distritos	Idade (anos)								Totais	Prevalências distritais corrigidas
	1-4	5-9	10-14	15-19	20-29	30-39	40-49	≥ 50		
Aveiro	2* 10**	2 10	1 10	8 16	6 16	5 16	5 16	6 16	35 110	30,1
Beja	1 10	1 10	3 10	1 16	1 16	2 16	4 16	4 16	17 110	17,7
Braga	1 10	1 10	0 10	6 16	4 16	5 16	4 16	6 16	27 110	22,7
Bragança	2 10	1 10	1 10	4 16	6 16	8 16	8 16	5 16	35 110	29,5
Castelo Branco	1 10	0 10	1 10	1 16	3 16	1 16	2 16	5 16	14 110	16,5
Coimbra	0 10	0 10	1 10	2 16	2 16	2 16	4 16	2 16	13 110	11,8
Évora	1 10	1 10	2 10	3 16	1 16	3 16	5 16	3 16	19 110	17,8
Faro	0 10	1 10	1 10	3 16	3 16	5 16	7 16	0 16	20 110	14,9
Guarda	0 10	2 10	2 10	2 16	4 16	1 16	5 16	3 16	19 110	18,0
Leiria	0 10	0 10	2 10	2 16	0 16	3 16	5 16	3 16	15 110	13,9
Lisboa	1 10	2 10	2 10	6 16	8 16	9 16	9 16	5 16	42 110	38,5
Portálegre	0 10	0 10	0 10	3 16	1 16	0 16	2 16	3 16	9 110	10,0
Porto	0 10	1 10	0 10	2 16	5 16	6 16	5 16	10 16	29 110	27,3
Santarém	0 10	2 10	0 10	3 16	1 16	3 16	2 16	3 16	14 110	13,4
Setúbal	1 10	0 10	0 10	4 16	5 16	3 16	4 16	5 16	22 110	20,9
Viana do Castelo ...	2 10	3 10	0 10	3 16	3 16	1 16	2 16	3 16	17 110	15,8
Vila Real	0 10	3 10	1 10	4 16	5 16	5 16	9 16	5 16	32 110	28,9
Viseu	2 10	0 10	1 10	2 16	2 16	4 16	4 16	7 16	22 110	22,5
Totais	14 180	20 180	18 180	59 288	60 288	66 288	86 288	78 288	401 1980	
Prevalências etárias corrigidas	7,6	12,6	8,7	23,5	28,4	30,0	34,3	31,3		

Prevalência corrigida para a população portuguesa: 24,3%

* Número de amostras positivas. ** Número de amostras examinadas.

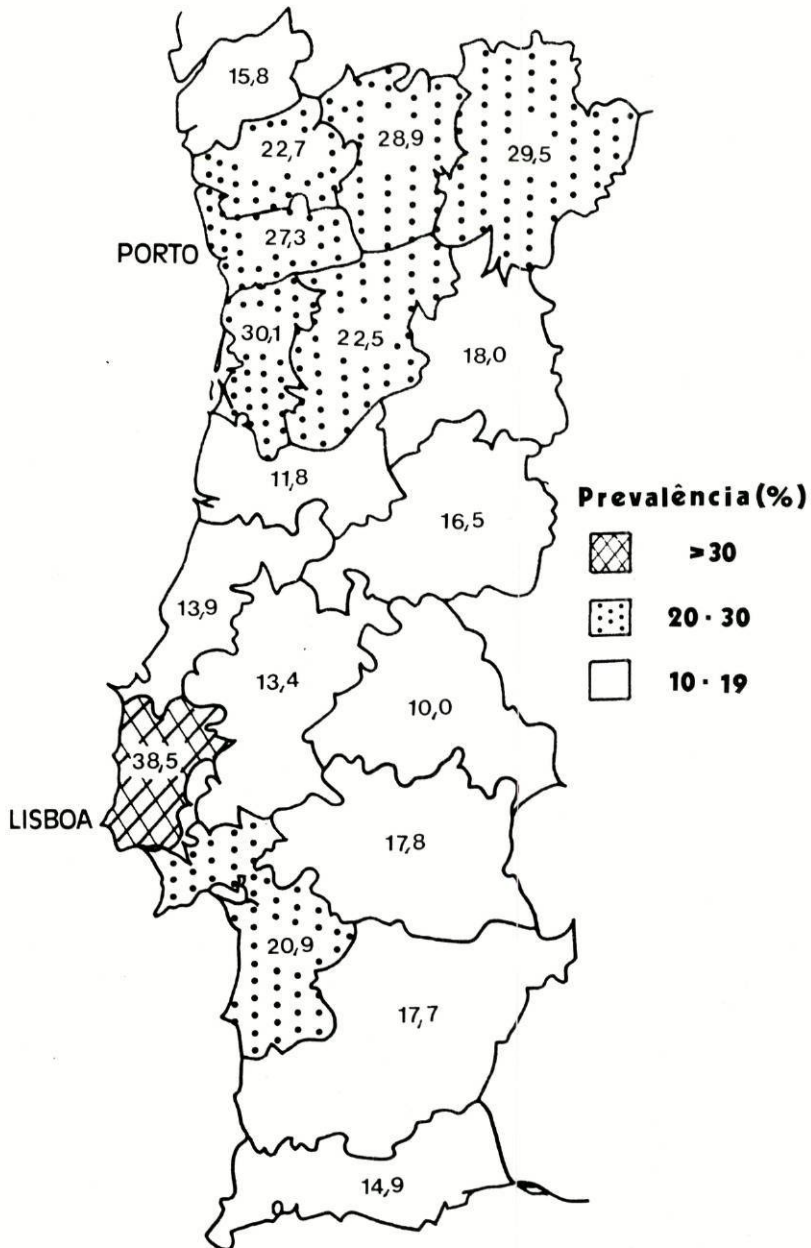


FIG. 4 - Prevalências distritais corrigidas do anti-HBs em Portugal Continental

elevado (38,5%); prevalências entre 20 e 30% foram determinadas nos distritos de Aveiro (30,1%), Bragança (29,5%), Vila Real (28,9%), Porto (27,3%), Braga (22,7%), Viseu (22,5%) e Setúbal (20,9%). Prevalências inferiores a 20% foram registadas nos distritos da Guarda (18,0%), Évora (17,8%), Beja (17,7%), Castelo Branco (16,5%), Viana do Castelo (15,8%), Faro (14,9%), Leiria (13,9%), Santarém (13,4%), Coimbra (11,8%) e Portalegre, onde foi encontrada a prevalência mais baixa (10,0%). São significativamente diferentes dos restantes valores distritais, as prevalências elevadas registadas nos distritos de Lisboa (38,5%), Aveiro (30,1%), Bragança (29,5%) e Vila Real (28,9%), assim como as prevalências baixas verificadas nos distritos de Coimbra (11,8%) e Portalegre (10,0%) ($\chi^2 = 79,34$, $P < 0,001$).

Cento e vinte e sete (23,7%) dos 536 indivíduos do sexo masculino examinados, de idade igual ou superior a 15 anos, e 222 (24,6%) dos 904 indivíduos do sexo feminino, de idade correspondente, possuíam anti-HBs; a diferença não é significativa ($\chi^2 = 0,158$, $P = 0,69$) (Quadro X).

Vinte e quatro (9,2%) de 260 indivíduos portadores do anti-HBs, com idade superior a 15 anos, referiram passado de hepatite aguda ou de icterícia.

QUADRO X

Distribuição por sexo dos portadores do anti-HBs*

Nº de indivíduos examinados	Nº de portadores do anti-HBs (%)
Sexo masculino	536
Sexo feminino	904
	127 (23,7)
	222 (24,6)

* Idade ≥ 15 anos.

III – PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE B EM GRUPOS DE ALTO RISCO

1. Toxicómanos

Foram encontrados marcadores de infecção pelo vírus da HB em 49 (98,0%) dos 50 toxicómanos estudados (Quadro XI): 1 era portador isolado do HBs Ag, 4 possuíam HBs Ag e anti-HBc, 3 possuíam apenas anti-HBc, 40 tinham anti-HBc e anti-HBs e 1 apenas anti-HBs. Foi encontrado o HBe Ag em 3 dos 4 portadores do HBs Ag e do anti-HBc e o anti-HBe no outro portador.

Foi efectuada segunda determinação dos marcadores em 5 dos 8 toxicómanos portadores do HBs Ag ou do anti-HBc, sendo a pesquisa realizada 3 meses após o estudo inicial: em um portador do HBs Ag e do anti-HBc verificou-se desaparecimento do HBs Ag, substituído pelo anti-HBs; a repetição da pesquisa dos marcadores nos 3 portadores do anti-HBc isolado e no portador isolado do HBs Ag não mostrou qualquer alteração. Por abandono do tratamento, não foi feita repetição da pesquisa nos 3 restantes toxicómanos.

Foi posto o diagnóstico de HB em fase aguda nos 4 portadores do HBs Ag e do anti-HBc: o diagnóstico foi baseado no exame clínico e na elevação do valor das aminotransferases séricas, que era superior a 10 vezes o normal.

No toxicômano que possuía apenas HBs Ag, a normalidade clínica e das aminotransferases séricas e o conhecimento da presença anterior do marcador, permitiu o diagnóstico de portador assintomático.

QUADRO XI

Marcadores de HB em 50 toxicômanos

Marcadores	Nº de doentes (%)
HBs Ag	1
HBs Ag + anti-HBc	4
HBe Ag 3; anti-HBe 1	
Anti-HBc	3
Anti-HBs + anti-HBc	40
Anti-HBs	1 49 (98)
Ausência de marcadores	1 (2)
Total de toxicômanos	50 (100)

A determinação das aminotransferases séricas foi normal nos 3 portadores do anti-HBc isolado, apenas se apurando história recente de hepatite aguda num desses portadores.

Dos 41 portadores do anti-HBs, isolado ou associado ao anti-HBc, 14 (34,1%) referiram a existência de hepatite aguda na sua história clínica: 1 relatou ter tido três episódios de icterícia e 2 dois episódios cada, sendo todos os episódios acompanhados de manifestações clínicas sugestivas de hepatite aguda e intervalados de mais de um ano.

O único toxicômano em que não foram encontrados quaisquer marcadores referiu toxicod dependência de seis anos.

2. Doentes mentais internados

Foram encontrados marcadores da infecção pelo vírus da HB em 51 (51,0%) dos 100 doentes mentais estudados: 1 era portador isolado do HBs Ag, 1 possuía HBs Ag e anti-HBc, 10 apenas anti-HBc, 26 tinham anti-HBc e anti-HBs e 13 tinham apenas anti HBs (Quadro XII).

Dezanove (54,3%) dos 35 doentes oligofrênicos e 19 (63,3%) dos 30 doentes com outras psicopatias possuíam marcadores da infecção pelo vírus da HB, presentes apenas em 13 (37,1%) dos 35 doentes esquizofrênicos. A prevalência registada nos doentes esquizofrênicos é significativamente menor do que a registada nos restantes doentes ($\chi^2 = 4,666$; $P < 0,01$).

Não se verificaram variações significativas da prevalência dos marcadores de infecção pelo vírus da HB em relação com o tempo de hospitalização ($P > 0,05$) (Quadro XIII).

QUADRO XII

Marcadores de HB em 100 doentes mentais internados

Marcadores	Nº de doentes	
HBs Ag	1	
HBs Ag + anti-HBc	1	
Anti-HBc + anti-HBs	26	
Anti-HBc	10	
Anti-HBs	13	51
Ausência de marcadores		49
Total de doentes		100

QUADRO XIII

Marcadores de HB em doentes mentais. Distribuição por tempo de hospitalização

Anos de hospitalização	Nº de doentes	Ausência de marcadores (%)	Presença de marcadores (%)
3-4	20	9 (45,0)	11 (55,0)
5-9	28	13 (46,4)	15 (53,6)
10-19	30	14 (46,7)	16 (53,3)
20-29	21	12 (57,1)	9 (42,9)
46	1	1	—
Total	100	49	51

Trinta e três (64,7%) dos 51 doentes do sexo masculino e 18 (36,7%) dos 49 doentes do sexo feminino possuíam marcadores; a diferença observada é significativa ($\chi^2 = 6,745$, $P < 0,01$) (Quadro XIV).

QUADRO XIV

Marcadores de HB em doentes mentais. Distribuição por sexo

Sexo	Nº de doentes	Ausência de marcadores (%)	Presença de marcadores (%)
Masculino	51	18 (35,3)	33 (64,7)
Feminino	49	31 (63,3)	18 (36,7)

A comparação das prevalências etárias do anti-HBs nos doentes mentais com as registadas na população portuguesa, apenas no grupo etário de mais de 50 anos mostrou diferença significativa: 53,1% versus 31,3% ($\chi^2 = 10,335$, $P < 0,01$) (Quadro XV).

No grupo dos doentes mentais não foi possível obter informação sobre a existência de passado de hepatite aguda.

QUADRO XV

Comparação das prevalências etárias do anti-HBs em doentes mentais e na população portuguesa

Idade (anos)	Doentes mentais ¹ (%)	População portuguesa (%)
20-29	35,0 (7/20) ²	28,4
30-39	29,6 (8/27)	30,0
40-49	33,3 (7/21)	34,3
≥ 50	53,1 (17/32)	31,3

¹ Anti-HBs e anti-HBs + anti-HBc.

² Doentes com marcadores/doentes estudados.

3. Hemodialisados crónicos

Na determinação feita no início do estudo, 35 (79,5%) dos 44 hemodialisados, possuíam marcadores da infecção pelo vírus da HB (quadro XVI): 1 era portador do HBs Ag isolado, 11 possuíam HBs Ag e anti-HBc, 1 tinha apenas anti-HBc, 18 tinham anti-HBc e anti-HBs, 2 apenas anti-HBs e em 2 doentes foram encontrados simultaneamente HBs Ag, anti-HBc e anti-HBs.

QUADRO XVI

Marcadores de HB em hemodialisados crónicos

Marcadores	Nº de doentes (%) (início do estudo)	Nº de doentes (%) (final do estudo)
HBs Ag	1	1
HBs Ag + anti-HBc	11	14
HBs Ag + anti-HBc + anti-HBs	2	2
Anti-HBc	1	1
Anti-HBc + anti-HBs	18	22
Anti-HBs	2	2
Presença de marcadores	35 (79,5)	42 (95,5)
Ausência de marcadores	9 (20,5)	2 (4,5)
Hemodialisados estudados	44 (100)	44 (100)

Na determinação realizada um ano após, verificou-se que mais 7 dos hemodialisados estudados possuíam marcadores, elevando o total de doentes infectados para 42 (95,5%): 4 doentes tinham adquirido HBs Ag e anti-HBc e 3 outros anti-HBc e anti-HBs. Apenas em um dos restantes 35 doentes se registou modificação dos marcadores inicialmente encontrados: o HBs Ag, que se encontrava nesse doente associado ao anti-HBc, tornou-se negativo, sendo substituído pelo anti-HBs (Quadro XVI).

Nos 2 hemodialisados que possuíam simultaneamente HBs Ag, anti-HBc e anti-HBs, foi verificada a sua persistência nas duas determinações seguintes, realizadas com intervalos de seis meses.

O HBe Ag e o anti-HBe foram apenas pesquisados nos hemodialisados portadores de HBs Ag, isolado ou em associação com outros marcadores. No estudo inicial, 9 dos 14 portadores possuíam HBe Ag, 2 anti-HBe e nos 3 restantes foi negativa a pesquisa dos marcadores "e"; na determinação realizada no final do estudo, verificou-se desaparecimento do HBe Ag em 2 dos 9 portadores, substituído em um pelo anti-HBe, marcador não encontrado no outro doente. Dois dos 3 portadores do HBs Ag que não possuíam inicialmente marcadores "e", adquiriram o anti-HBe (Quadro XVII).

QUADRO XVII

Marcadores "e" em hemodialisados crônicos

Marcadores	Nº de doentes (%) (início do estudo)	Nº de doentes (%) (final do estudo)
HBe Ag	9 (64,3)	7 (50,0)
Anti-HBe	2 (14,3)	5 (35,7)
Ausência de marcadores "e"	3 (21,4)	2 (14,3)
Total	14 (100)	14 (100)

Em 16 (38,1%) dos 42 hemodialisados que possuíam marcadores séricos foi observada hepatite aguda ou registado o seu antecedente.

Dos 7 hemodialisados que foram infectados durante o período em que decorreu o estudo, 3 apresentaram quadro clínico de hepatite aguda e nos 4 restantes a infecção foi subclínica. Em 3 desses 7 doentes verificou-se persistência do HBs Ag e do anti-HBc e nos 4 outros o HBs Ag tornou-se negativo, sendo substituído pelo anti-HBs, associado ao anti-HBc.

4. Pessoal das Unidades de Hemodiálise

Cinco (45,5%) dos 11 médicos estudados possuíam marcadores: 1 possuía HBs Ag, anti-HBc e HBe Ag, 1 apenas anti-HBc, 2 possuíam anti-HBc e anti-HBs e 1 tinha apenas anti-HBs. Todas as 10 enfermeiras possuíam anti-HBc e anti-HBs (Quadro XVIII).

O médico portador do HBs Ag, do HBe Ag e do anti-HBc tinha HB em fase aguda, clínica e analiticamente comprovada, e contraída muito provavelmente na Unidade. A repetição dos marcadores, efectuada com intervalos variáveis, mostrou

QUADRO XVIII

Marcadores de HB no pessoal das unidades de hemodiálise

Actividade profissional	Total estudado	Ausência de marcadores	HBs Ag + anti-HBc	Anti-HBs + anti-HBc	Anti-HBs	Anti-HBc
Médicos	11	6	1	2	1	1
Enfermeiras	10	—	—	10	—	—

evolução imunológica normal: perda do HBe Ag, substituído pelo anti-HBe e, posteriormente, perda do HBs Ag e aparecimento do anti-HBs; a evolução dos marcadores acompanhou a cura clínica e analítica.

Além deste médico, 3 outros dos 5 que possuíam marcadores referiram história clínica de hepatite aguda, assim como também 4 das 10 enfermeiras.

IV – ESTUDO ETIOLÓGICO DE 300 CASOS DE HEPATITE AGUDA VÍRICA

1. Hepatite A

A presença do anti-HA IgM permitiu o diagnóstico de HA em 152 (50,6%) dos 300 doentes estudados (Quadro XIX).

QUADRO XIX

Distribuição etiológica de 300 casos de hepatite aguda vírica

Etiologia	Nº de casos	Anti-HA IgM	HBs Ag	Anti-HBs	Anti-HBc
Hepatite A	152 (50,6)	+	— (1+) ¹	— (16+) ^{1,2}	— (16+) ^{1,3}
Hepatite B	101 (33,7)	—	+	— (20+) ¹	+
Hepatite não-A, não-B	23 (7,7)	—	—	—	—
Hepatite A e B simultâneas ..	1 (0,3)	+	+	—	+
Hepatite não classificada	23 (7,7)	17 2 4	— — —	— — —	— — —
Total	300 (100)				

($\chi^2 = 160,706$, $P < 0,001$)

¹ Nº de casos em que o marcador estava presente.

² 10 doentes possuíam anti-HBc e anti-HBs e 6 anti-HBs.

³ 10 doentes possuíam anti-HBc e anti-HBs e 6 anti-HBc.

A repetição da pesquisa do anti-HA IgM e do anti-HA total, efectuada em 16 dos doentes com HA, seis a oito meses após a fase aguda, revelou persistência do anti-HA total e desaparecimento do anti-HA IgM (Quadro XX).

QUADRO XX

Evolução do anti-HA total e do anti-HA IgM em 16 doentes com HA

Amostra examinada	Nº de doentes	Anti-HA total	Anti-HA IgM
Fase aguda	16	+	+
6 a 8 meses após	16	+	—

Os doentes com HA tinham idades compreendidas entre 1 e 28 anos (idade média 8,1 anos): 135 dos doentes (88,8%) tinham menos de 15 anos e 17 (11,2%) idade

superior (Quadro XXI). Setenta e oito doentes (51,3%) eram do sexo masculino e 74 (48,7%) do sexo feminino.

Em 23 doentes com HA (15,1%), 12 do sexo masculino e 11 do sexo feminino, com idades entre 2 e 20 anos, foram também encontrados marcadores séricos da HB (Quadro XIX). Um doente era portador apenas do HBs Ag – criança do sexo masculino com 2 anos de idade. Seis doentes eram portadores do anti-HBc, tendo idades entre 2 e 15 anos; a pesquisa de marcadores “e” foi negativa em 4 deles e

QUADRO XXI

Distribuição etária de 300 casos de hepatite aguda vírica

Idade (anos)	Hepatite A nº (%)	Hepatite B nº (%)	Hepatite NANB nº (%)	Hepatite A e B simultâneas nº	Hepatite não classificada nº (%)
0-4	41	—	2	1	1
5-9	65	2	1	—	1
10-14	29	5	—	—	—
Subtotal	135 (88,8)	7 (6,9)	3 (13,0)	1	2 (8,7)
15-19	10	17	2	—	2
20-29	7	34	3	—	5
30-39	—	16	6	—	3
40-49	—	14	5	—	2
50-59	—	5	3	—	4
≥ 60	—	8	1	—	5
Subtotal	17 (11,2)	94 (93,1)	20 (87,0)	—	21 (91,3)
Total	152 (100)	101 (100)	23 (100)	1	23 (100)

($\chi^2 = 194,781$, $P < 0,001$)

não foi efectuada nos 2 restantes. Dez doentes eram portadores do anti-HBc e do anti-HBs, tendo idades entre 4 e 20 anos; 3 deles possuíam também o anti-HBe, 4 não tinham marcadores “e” e 3 nos restantes não foi efectuada a pesquisa. Seis doentes, com idades entre 2 e 9 anos, possuíam apenas anti-HBs; a pesquisa de marcadores “e” foi em todos negativa.

2. Hepatite B

A presença do HBs Ag, na ausência do anti-HA IgM, permitiu o diagnóstico de HB em 101 (33,7%) dos 300 doentes estudados; todos os 101 doentes possuíam anti-HBc (Quadro XIX).

Os doentes com HB tinham idades compreendidas entre 8 e 78 anos (idade média 31,2 anos): 94 (93,1%) dos 101 doentes tinham idade igual ou superior a 15 anos (Quadro XXI). Sessenta e um doentes (60,4%) pertenciam ao sexo masculino e 40 (39,6%) ao sexo feminino.

Em 81 (80,2%) dos 101 doentes com HB, a pesquisa do anti-HBs foi negativa na determinação inicial. Nos 20 (19,8%) restantes verificou-se nessa determinação a presença simultânea do anti-HBs, do HBs Ag e do anti-HBc (Quadro XIX); em 15

desses doentes a amostra de soro foi colhida nas primeiras duas semanas da doença, em 2 às três semanas e nos 3 outros às quatro semanas de doença.

A pesquisa de marcadores "e", efectuada nos 101 doentes com HB, mostrou a presença do HBe Ag em 42 (41,6%) e do anti-HBe em 27 (26,7%); 4 doentes (4,0%) possuíam simultaneamente HBe Ag e anti-HBe. Nos restantes 28 (27,7%) doentes não foram encontrados marcadores "e" (Quadro XXII).

QUADRO XXII

Marcadores "e" em 101 casos de HB

Marcador	Nº de casos	%
HBe Ag	42	41,6
Anti-HBe	27	26,7
HBe Ag + anti-HBe	4	4,0
Ausência de "e"	28	27,7
Total	101	100

3. Hepatite não-A, não-B

A ausência dos marcadores víricos estudados permitiu em 23 doentes (7,7%) o diagnóstico de HNANB (Quadro XIX).

Os doentes tinham idades compreendidas entre 3 e 74 anos (idade média 34,2 anos): 20 (87,0%) doentes tinham idade igual ou superior a 15 anos e 3 (13,0%) idade inferior (Quadro XXI). Onze doentes (47,8%) eram do sexo masculino e 12 (52,2%) do sexo feminino.

4. Hepatite A e Hepatite B simultâneas

A presença conjunta do anti-HA IgM e de marcadores de HB em fase aguda justificou em um doente (0,3%) o diagnóstico de HA e de HB simultâneas (Quadro XIX). O diagnóstico foi confirmado por repetição da pesquisa na amostra inicial e pelo estudo da evolução imunológica dos marcadores, efectuado em amostras de soro colhidas durante alguns meses.

Esse doente, do sexo masculino e com 2 anos de idade, possuía na primeira amostra, colhida às duas semanas de doença, anti-HA IgM, HBs Ag, anti-HBc e HBe Ag, sendo negativa a pesquisa do anti-HBs e do anti-HBe; duas semanas após, verificou-se desaparecimento do HBe Ag, substituído pelo anti-HBe, mantendo-se os restantes marcadores. Seis meses depois o anti-HA IgM e o HBs Ag tinham negativado, registando-se a presença conjunta do anti-HBc, do anti-HBs e do anti-HBe, marcadores que persistiam numa última determinação efectuada um ano após o início da doença (Quadro XXIII). Foi negativa a pesquisa dos marcadores de infecção pelo vírus da HB na mãe do doente.

QUADRO XXIII

Evolução dos marcadores séricos no doente com HA e HB simultâneas

Amostra examinada	Anti-HA IgM	HBs Ag	HBe Ag	Anti-HBc	Anti-HBs	Anti-HBe
Na admissão	+	+	+	+	—	—
Após 2 semanas.....	+	+	—	+	—	+
Após 6 meses	—	—	—	+	+	+
Após 12 meses	—	—	—	+	+	+

5. Hepatites não classificadas

Nos 23 doentes restantes (7,7%), a presença na fase aguda da doença do anti-HBc e/ou do anti-HBs, sem HBs Ag, não permitiu definir o diagnóstico etiológico da hepatite, pelo que foram consideradas como “Hepatites não classificadas”. Nenhum dos doentes possuía anti-HA IgM (Quadro XIX).

Os doentes tinham idades compreendidas entre 3 e 81 anos (idade média 39,9 anos); 21 doentes (91,3%) tinham idade igual ou superior a 15 anos e 2 (8,7%) idade inferior (Quadro XXI). Dez doentes (43,5%) pertenciam ao sexo masculino e 13 (56,5%) ao sexo feminino.

Em 17 desses 23 doentes (73,9%) 10 do sexo masculino e 7 do feminino, com idades entre 15 e 81 anos, verificou-se a presença simultânea do anti-HBc e do anti-HBs; três deles possuíam ainda anti-HBe, 13 não tinham qualquer dos marcadores “e” e em 1 não foi efectuada essa pesquisa. Em 9 dos doentes o estudo foi realizado nas duas primeiras semanas de doença, em 5 doentes na quarta semana e em 3 outros entre a sexta e a oitava semanas de doença.

Dois doentes (8,7%), do sexo feminino, tinham anti-HBc. Uma das doentes, com 3 anos de idade, era também portadora do anti-HBe; a outra doente, de 71 anos de idade, não possuía marcadores “e”. A determinação dos marcadores foi efectuada na primeira doente às seis semanas de doença e na outra às duas semanas.

Quatro doentes (17,4%), todos também do sexo feminino, com idades entre 9 e 41 anos, possuíam anti-HBs isolado; a pesquisa de marcadores “e” foi negativa em todos. Em 2 das doentes o estudo dos marcadores foi realizado nas primeiras duas semanas de doença, em 1 na quarta semana e na outra doze semanas após o início do quadro clínico.

6. Determinação do anti-HA total

A pesquisa do anti-HA total, realizada nos 111 primeiros doentes da casuística, foi em todos positiva. Cinquenta e oito desses doentes tinham HA. Dos restantes 53, 36 tinham HB, 8 HANB e em 9 a hepatite foi considerada não classificada; quarenta e oito (90,6%) destes 53 doentes tinham idade superior a 15 anos e 5 (9,4%) tinham entre 9 e 13 anos de idade.

7. Distribuição etiológica por idades

A distribuição etiológica dos 300 casos (Quadro XXIV) revelou que dos 148 doentes com idade inferior a 15 anos, 135 (91,2%) tinham HA, 7 (4,7%) tinham HB, 3 (2,0%) tinham HNANB, 1 (0,7%) tinha simultaneamente HA e HB e nos 2

QUADRO XXIV

Distribuição etiológica por idades de 300 casos de hepatite aguda vírica

Etiologia	< 15 anos		≥ 15 anos	
	Nº	(%)	Nº	(%)
Hepatite A	135	(91,2)	17	(11,2)
Hepatite B	7	(4,7)	94	(61,8)
Hepatite não-A, não-B	3	(2,0)	20	(13,2)
Hepatite A e B simultâneas	1	(0,7)	—	—
Hepatite não classificada	2	(1,4)	21	(13,8)
Total	148	(100)	152	(100)

restantes (1,4%) a etiologia da hepatite não foi classificada; dos 152 doentes com idade igual ou superior a 15 anos, 94 (61,8%) tinham HB, 20 (13,2%) tinham HNANB, 17 (11,2%) tinham HA e em 21 (13,8%) a hepatite não foi classificada. As diferenças observadas são altamente significativas ($\chi^2 = 194,781$, $P < 0,001$).

8. Dados epidemiológicos

A provável fonte de contágio não foi apurada em 94 (61,8%) dos 152 doentes com HA, em 41 (40,6%) dos 101 doentes com HB, em 10 (43,5%) dos 23 doentes com HNANB e em 14 (60,9%) dos 23 doentes com hepatite não classificada (Quadro XXV).

QUADRO XXV

Provável fonte de contágio em 299 casos de hepatite aguda vírica*

Provável fonte de contágio	HA Nº (%)	HB Nº (%)	HNANB Nº (%)	H. não classificada Nº (%)
Não apurada	94 (61,8)	41 (40,6)	10 (43,5)	14 (60,9)
Contacto com doentes ictericos	57 (37,5)	7 (6,9)	2 (8,7)	2 (8,7)
Injectáveis	—	24 (23,8)	7 (30,5)	4 (17,4)
Transf. sangue	—	10 (9,9)	3 (13,0)	2 (8,7)
Extracção dentária	—	6 (5,9)	—	—
Hemodiálise	—	3 (3,0)	—	—
Toxicod dependência	—	4 (4,0)	1 (4,3)	1 (4,3)
Profissional	1 (0,7)	6 (5,9)	—	—
Total	152 (100)	101 (100)	23 (100)	23 (100)

* Não incluído um caso com HA e HB simultâneas.

Em 57 (37,5%) dos doentes com HA apurou-se convívio com doentes com icterícia ou com hepatite: convívio no meio familiar em 35 casos, no meio escolar ou em infantário em 8 casos e nos restantes 14 casos o convívio foi de tipo diverso. A HA foi considerada doença profissional em uma enfermeira. Registou-se a ocorrência de 29 pequenos surtos de HA: 19 de âmbito familiar, 6 em escolas ou infantários e 4 de âmbito local.

Em 3 (13,0%) dos 23 doentes com HA que possuíam marcadores de HB registou-se história familiar de hepatite aguda: em 1 dos doentes, portador do anti-HBc e do anti-HBs, apurou-se que o pai tinha tido hepatite três anos antes; nos outros 2 doentes, irmãos e também portadores do anti-HBc e do anti-HBs, a mãe tinha tido igualmente hepatite alguns anos antes. Nos restantes 20 doentes (87,0%) a história clínica não permitiu qualquer informação de interesse.

A utilização de injectáveis com finalidade terapêutica foi a fonte de contágio provável em 24 (23,8%) dos 101 doentes com HB. Em 10 casos (9,9%) a contaminação resultou provavelmente de transfusões de sangue e em 6 casos (5,9%) a doença surgiu após extracção dentária. Três doentes (3,0%) eram hemodialisados crónicos e 4 outros (4,0%) toxicómanos. A infecção foi considerada resultado da actividade profissional em 6 doentes (5,9%): 1 cirurgião ortopedista, 1 enfermeira, 3 técnicos de análises clínicas e 1 empregada de limpeza do Serviço de Urgência, em todos os casos se tendo apurado picada accidental ou escoriações cutâneas com contaminação sanguínea. Em 7 casos (6,9%) foi registado convívio familiar com outros doentes com icterícia; em um desses doentes a transmissão foi considerada conjugal, tendo ocorrido algumas semanas após o marido, hemodialisado crónico, ter tido HB.

Em 7 (30,5%) dos 23 doentes com HNANB apurou-se utilização frequente de injectáveis com finalidade terapêutica, em 3 (13,0%) a doença ocorreu após transfusões de sangue e em 2 (8,7%) registou-se convívio familiar com doentes com icterícia. Um doente (4,3%) era toxicodependente.

No doente com HA e HB simultâneas averiguou-se a existência de um surto de hepatite aguda no infantário que frequentava e de tratamento com injectáveis três meses antes do início do quadro clínico.

Em 4 (17,4%) dos 23 doentes cuja hepatite não foi classificada foi registada a utilização de injectáveis com finalidade terapêutica. Em 2 doentes (8,7%) a hepatite ocorreu após transfusões de sangue. Em 2 outros (8,7%) apurou-se convívio com doentes com icterícia. Um doente (4,3%) era toxicodependente.

Um doente portador do anti-HBc e do anti-HBs e uma doente portadora do anti-HBs tinham sido submetidos a várias transfusões de sangue alguns anos antes.

Viviam em habitações providas de abastecimento de água e de saneamento adequado 62 (40,8%) dos 152 doentes com HA, 56 (55,4%) dos 101 doentes com HB, 8 (34,8%) dos 23 doentes com HNANB, 9 (39,1%) dos 23 doentes com hepatite

QUADRO XXVI

Condições higiênicas habitacionais dos 300 doentes com hepatite aguda vírica

Etiologia	Nº de casos	Habitação com água e esgotos públicos (%)	Habitação s/ água e/ou esgotos públicos (%)
Hepatite A	152	62 (40,8)	90 (59,2)
Hepatite B	101	56 (55,4)	45 (44,6)
Hepatite não-A, não-B	23	8 (34,8)	15 (65,2)
Hepatite não classificada	23	9 (39,1)	14 (60,9)
Hepatite A e B simultâneas	1	1	—
Total	300	136 (45,3)	164 (54,7)

não classificada e o doente com HA e HB simultâneas (Quadro XXVI). Os restantes doentes habitavam em casas desprovidas de abastecimento de água e/ou de saneamento públicos, utilizando água proveniente de fonte pública, de poço ou de mina e sendo a drenagem de esgotos para fossa pública ou privada.

DISCUSSÃO

I – EPIDEMIOLOGIA DA HEPATITE AGUDA VÍRICA

1. Epidemiologia da Hepatite A em Portugal Continental

A prevalência do anti-HA determinada no nosso trabalho – 84,9% – revela a existência no território continental de uma marcada endemia, caracterizada por prevalências etárias extremamente altas e por uma distribuição regional homogênea. A incidência da infecção é idêntica no litoral e no interior do País, quer nas áreas urbanas, de maior densidade populacional, quer nas áreas predominantemente rurais (Quadro IV e Fig. 3).

A observação das prevalências etárias do anti-HA (Fig. 2) mostra que a infecção é, na maioria das vezes, contraída no primeiro decénio de vida, pois mais de metade da população (61,3%) adquire o anticorpo antes de terminar a escolaridade primária. Atingida a idade adulta, pode afirmar-se que praticamente toda a população do Continente está imunizada por anterior infecção – após os 30 anos de idade a prevalência do anti-HA alcança o valor extremo de 99%.

A situação endêmica referida justifica que, entre nós, a infecção pelo vírus da HA deva ser fundamentalmente considerada predominante nos escalões etários inferiores – infância e adolescência – , sendo pouco frequente no adulto.

A distribuição etária dos 2424 casos de Hepatite Epidémica comunicados às autoridades sanitárias do Continente, no biénio de 1980-81 (Quadro XXVII), mostra que a maioria dos casos (74,1%) tinha menos de 15 anos, sendo a incidência predominante no grupo dos 5-9 anos (39,6%). De notar, no entanto, que 254 casos (10,5%) tinham idades superiores a 30 anos. É nossa opinião que, na sua quase totalidade, esses casos de idade superior a 30 anos, não deverão corresponder a HA, mas sim a outros tipos de hepatite, tanto mais que as declarações sanitárias foram apenas apoiadas em elementos de índole clínica, sem comprovação serológica da etiologia. A Hepatite Epidémica, designação que corresponde à HA, é, como se referiu anteriormente, a única hepatite de declaração obrigatória em Portugal.

A apoiar também o afirmado, a análise da casuística hospitalar que apresentamos permite verificar que, apenas 7 (4,6%) dos 152 doentes com HA estudados, tinham idade igual ou superior a 20 anos, sendo o limite etário superior de 28 anos, registado em dois doentes (Quadro XXI).

A precocidade com que a infecção é adquirida e a sua elevada incidência explicam-se pela existência no País de condições favorecedoras para a propagação da infecção.

A HA adquire-se fundamentalmente pela via fecal-oral, embora se possa também transmitir por via parentérica, como foi verificado quer em voluntários humanos, quer em chimpanzés (Dienstag, 1979); contudo, este modo de contágio, ao contrário do que sucede com a HB, apenas excepcionalmente ocorre na HA, já que nesta o baixo teor e a transitoriedade da viremia o dificultam.

QUADRO XXVII

Hepatite epidémica. Distribuição etária (1980-81)*

Idade (anos)	Casos N° (%)
< 1	8
1-4	439
5-9	959
10-14	389
Subtotal < 15	1795 (74,1)
15-19	154
20-29	212
30-39	106
40-49	50
50-59	42
≥ 60	56
Subtotal ≥ 15	620 (25,6)
Ignorada	9 (0,3)
Total	2424 (100)

* Dados fornecidos pela Direcção-Geral de Saúde.

O deficiente nível sanitário da população e a ausência de um sistema de saneamento básico adequado, compreendendo quer o abastecimento de água potável, quer a drenagem e o tratamento de esgotos, são entre nós os factores que propiciam a disseminação da infecção.

A extensão que essas carências atingem é objectivada pelo conhecimento que apenas quatro milhões de habitantes (41,2% da população) são servidos por rede pública de esgotos e cinco milhões e meio (57,4% da população) tem abastecimento de água domiciliário, carências que se revestem ainda de acentuadas assimetrias regionais (Comissão de Coordenação da Região Norte, 1981). Na casuística estudada, somente 62 (40,8%) dos 152 doentes com HA viviam em habitações providas de abastecimento de água e de saneamento público (Quadro XXVI).

Não sendo admitida a existência de portadores crónicos do vírus da HA (Dienstag e colab., 1978), ao invés do que ocorre na HB, a perpetuação da doença é mantida pela excreção fecal transitória dos indivíduos infectados. A circunstância da infecção ser, na maioria das vezes, assintomática, sendo assim ocultada, mais

facilita a disseminação do vírus. Refira-se, ainda, que a excreção fecal do vírus da HA tem a sua maior intensidade nos últimos dias do período de incubação, e que, após o início do quadro clínico, a excreção tende a atenuar-se, sendo então baixa a concentração fecal das partículas víricas (Frosner e colab., 1980).

A eventual existência de reservatórios do vírus tem escassa importância, embora se admita que, em determinadas zonas tropicais, animais primatas selvagens possam ser portadores (McCollum e Zuckerman, 1981; Kessler e colab., 1982). Moluscos marítimos, particularmente ostras e ameijoas, criadas em zonas costeiras contaminadas com matérias fecais humanas, podem também constituir reservatórios temporários do vírus, que persiste na água retida no interior da concha, sem contudo causar doença no hospedeiro (Gust e colab., 1979; McCollum e Zuckerman, 1981). Surtos de HA têm sido causados por ingestão de marisco contaminado (Gust, 1978).

A inexistência de portadores crônicos explica que, em comunidades isoladas, a HA se extinga temporariamente, desde que a maioria da população esteja naturalmente imunizada por anterior infecção, apenas voltando a surgir quando o agente é reintroduzido do exterior e encontra uma nova geração susceptível, situação de resto idêntica à verificada com outras doenças de fácil contagiosidade, como o sarampo, a rubéola, a poliomielite, a parotidite epidémica. Assim, estudos realizados na Groenlândia (Skinhøj e colab., 1977) e numa pequena ilha do arquipélago das Carolinas, no Oceano Pacífico (Wong e colab., 1979), mostraram a erradicação temporária da HA depois de surtos epidémicos que atingiram grande parte das populações locais. Após um intervalo de duas décadas, ocorreu o reaparecimento da infecção, que incidiu fundamentalmente nos indivíduos nascidos nesse período de tempo, e que, portanto, não estavam imunizados pelos anteriores surtos.

Sendo actualmente rara a possibilidade de ocorrência de grandes epidemias de origem hídrica, a HA surge, em geral, por surtos cuja extensão depende no essencial das condições sanitárias da comunidade em que se desenvolvem. Assim, entre nós, a grande maioria dos casos é motivada pela transmissão individual, caso a caso, originando pequenos focos em famílias, em infantários ou no meio escolar. No entanto, podem também verificar-se surtos limitados de origem hídrica ou por ingestão de alimentos conspurcados por matérias fecais contaminadas.

Embora na maioria (61,8%) dos 152 doentes com HA por nós estudados não tivesse sido possível conhecer a fonte de contágio (Quadro XXV), em 37,5% dos casos apurou-se ter a contaminação resultado de convívio com doentes ictericos, quer no âmbito familiar, quer em infantários ou em escolas. De referir ainda, que em um caso se admitiu que a infecção tivesse resultado da actividade profissional: tratava-se de uma enfermeira, de 21 anos de idade, a exercer as suas funções no sector de crianças do Serviço de Doenças Infecciosas em que trabalhamos e que contactava intimamente com doentes com HA.

Na casuística apresentada foram registados também 29 pequenos surtos: dezanove desses surtos (65,5%) tiveram âmbito familiar, seis ocorreram em infantários ou em escolas e quatro em pequenos aglomerados populacionais desprovidos de saneamento básico.

Estes aspectos epidemiológicos não só mostram a fácil transmissão da HA, como ainda sugerem que, em Portugal, a doença tenha muitas vezes expressão por pequenos surtos, mais do que feição isolada.

Reveste-se de algumas dificuldades a comparação dos nossos resultados com os referidos na literatura internacional. Nos outros países, as amostragens estudadas foram geralmente menores ou de âmbito local, constituídas muitas vezes por hemodadores de áreas urbanas, em alguns trabalhos não sendo mesmo referido o número de indivíduos examinados ou a sua distribuição etária. Por outro lado, conquanto na maioria desses estudos a pesquisa do anti-HA tenha sido também efectuada pelo método radioimunológico, alguns houve que utilizaram técnicas laboratoriais de pouca sensibilidade. De considerar, por último, que apenas num pequeno número de trabalhos foi feita a correcção dos resultados.

Pese embora as limitações apontadas, a comparação das prevalências etárias do anti-HA existentes entre nós com as de outros países europeus (Quadro XXVIII, Fig. 5), reflecte bem a posição desfavorável em que nos encontramos.

QUADRO XXVIII

Prevalências etárias do anti-HA em diversos países europeus

País	Local	Nº examinado	Idade (anos)						Global (%)
			0-9 (%)	10-19 (%)	20-29 (%)	30-39 (%)	40-49 (%)	≥ 50 (%)	
Alem. Ocidental ¹	Tubingen	661	0	14	31	66	84	94	55
Bélgica ²	Antuérpia	369	> 24	<	39	69	83	88	49
Dinamarca ³	Copenhague	225	-	6	2	23	41	66	27
Espanha ⁴	Madrid	340	25	70	94	94	91	97	87
Finlândia ⁵	Urbana	191	-	-	8	25	52	70	37
França ¹	Paris	600	-	25	53	69	86	82	75
Grécia ¹	Atenas	647	24	52	84	89	98	92	82
Holanda ¹	Amsterdão	505	-	7	36	64	78	74	52
Inglaterra ⁶	Londres	366	5	20	27	40	63	77	35
Itália ²	Roma	281	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	82
Iugoslávia ^{7*}	Sarajevo	80	-	-	100	93	100	93	97
Noruega ¹	Urbana	175	-	4	5	11	65	58	17
			(1-4) (5-9)	(10-14) (15-19)					
Portugal ⁸	País	1770	24 61	76 93	97	99	99	99	85
Roménia ⁹	Urbana	194	30	62	90	78	80	67	67
Suécia ¹	Gotemburgo	602	-	0	3	9	25	36	13
Suíça ¹	Berna	700	-	6	12	31	55	62	39

n.r.: não referido; * determinação por IAHA; todos os restantes por RIA.

Referências: ¹Frosner e colab., 1981; ²Vranckx, 1981; ³Mathiesen e colab., 1980; ⁴Carreño e colab., 1980; ⁵Ukkonen e colab., 1980; ⁶Damjanovic e colab., 1979; ⁷Szmuness e colab., 1977; ⁸Presente estudo; ⁹Onescina e colab., 1980.

O modelo de prevalência etária verificado em Portugal é idêntico ao registado em países da Europa mediterrânica, como Grécia e Espanha (Frosner e colab., 1979; Papaevangelou e colab., 1980; Vargas e colab., 1978; Carreño e colab., 1980;

Jiménez-Saenz e colab., 1981; Grau e colab., 1982), onde condições sanitárias semelhantes às do nosso País favorecem a infecção precoce da população.

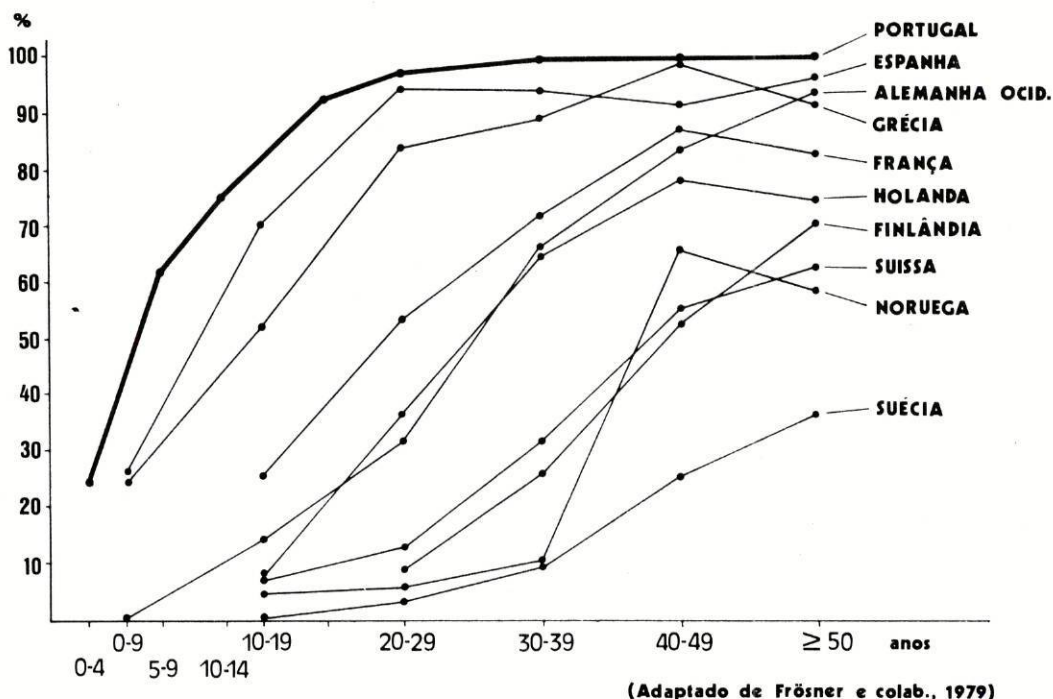


FIG. 5 – Prevalências etárias do anti-HA em alguns países europeus

Nos países em que o nível sanitário é muito baixo, situação encontrada nas áreas do Terceiro Mundo (Quadro XXIX), a quase totalidade da população é infectada nos primeiros anos de vida e são frequentes surtos epidémicos locais (Mortimer, 1980).

Em contraste com o panorama registado nos países mediterrânicos e do Terceiro Mundo está o observado nos Estados Unidos (Szmunes e colab., 1976), no Japão (Kawahara, 1980), na Austrália (Gust e colab., 1978) (Quadro XXIX) e nos países do norte da Europa, particularmente nos países escandinavos (Iwarson e colab., 1978; Frosner e colab., 1979; Mathiesen e colab., 1979; Ukkonen e colab., 1979) (Quadro XXVIII e Fig. 5). A notável modificação da prevalência do anti-HA aí verificada é consequência do elevado nível sanitário alcançado nas últimas décadas.

A apoiar a afirmação, uma parte dos casos esporádicos que ocorrem actualmente nos países nórdicos, resulta de infecções contraídas durante viagens a zonas com alta incidência da doença ou é secundária a esses casos (Iwarson e colab., 1978; Skinhøj e colab., 1981), circunstância que justifica a indicação de profilaxia passiva

nos indivíduos que temporariamente se deslocam a áreas com elevada endemia (Weiland, 1980; Skinhøj e colab., 1980).

Enquanto nos países nórdicos as populações com idade inferior a 30 anos têm prevalências do anti-HA muito baixas, apenas atingindo valores de cerca de 50% após os 40 anos, nos países mediterrânicos e em Portugal os primeiros quinquênios de vida apresentam já prevalências altas, que na idade adulta se avizinham ou mesmo ultrapassam os 90%. Pode, no entanto, observar-se que as prevalências registadas em Espanha e na Grécia nos primeiros escalões etários são actualmente

QUADRO XXIX

Prevalências etárias do anti-HA em países não europeus

País	Local	Nº exa- minado	Idade (anos)						Global (%)	
			0-9 (%)	10-19 (%)	20-29 (%)	30-39 (%)	40-49 (%)	≥ 50 (%)		
Estados Unidos ^{1*}	Nova Iorque	629	—	10	24	40	46	63	45	
Quênia ^{2*}	Áreas rurais	138	90	92	93	100	85	76	88	
Senegal ^{1**}	Dacar	102	—	100	90	64	65	58	76	
Israel ^{1**}	Urbana	112	—	92	83	96	100	100	95	
Japão ^{3*}	Urbana	307	0	5	20	53	86	92	38	
Sri Lanka ^{4**}	Colombo	n.r.	92	77	76	65	71	—	77	
Tailândia ^{5*}	Banguecoque	746	40	79	94	100	100	95	68	
			(1-4) (5-9)	(10-14) (15-19)						
Austrália ^{6*}	Melburne	1030	4	21	22	40	45	44	69	92
Ilhas Polinésias ^{7**}	Funafuti	574	—	80	82	89	81	71	80	

n.r.: não referido; *determinação por IAHA; **determinação por RIA.

Referências: ¹Szmuness e colab., 1977; ²Wankya e colab., 1979; ³Kawahara, 1980; ⁴Moritsugu e colab., 1979; ⁵Burke e colab., 1981; ⁶Gust e colab., 1978; ⁷Gust e colab., 1979.

inferiores às nossas, apontando para uma melhoria das condições locais nos últimos anos.

A apoiar esta presunção, a análise matemática das prevalências etárias verificadas na Grécia sugere que, nesse país, a incidência da HA começou recentemente a declinar, conquanto a diminuição se registre ainda unicamente nas áreas urbanas, providas de melhores infra-estruturas sanitárias (Schenzle e colab., 1979; Papaevangelou e colab., 1982).

Em contraste com o declínio ultimamente iniciado na Grécia, já desde a década de trinta se vinha a observar nos países escandinavos regressão da incidência da HA, enquanto na Holanda e na Alemanha Ocidental só após os anos 50 começou a ser evidente essa diminuição (Schenzle e colab., 1979).

Nos países em que a incidência da HA é actualmente muito baixa, o registo de prevalências elevadas nos grupos etários de mais de 50 anos reflecte o panorama existente décadas atrás, quando as condições sanitárias não tinham ainda atingido um nível satisfatório.

O anti-HA mantém-se por toda a vida (Frosner e colab., 1980), embora o seu teor sérico decline após o cume registado na fase aguda da infecção, o que explica os títulos geralmente baixos encontrados em indivíduos idosos e que traduzem infecção antiga (Frosner e colab., 1979). Num estudo realizado na Tailândia, por Burke e colab., em 1981, foi observado que os títulos de anti-HA presentes em doze adultos com mais de 40 anos eram inferiores aos encontrados em onze crianças com menos de 8 anos de idade.

O declínio do título do anti-HA no decurso da vida, particularmente quando a infecção ocorre nas primeiras idades, pode atingir níveis tão baixos que não permitam a sua evidência, mesmo com utilização de métodos laboratoriais sensíveis, como é o radioimunológico (Gust, 1979). A apoiar esta evolução imunitária, refira-se que, no Senegal, onde a HA tem incidência extremamente alta, ocorrendo predominantemente nos primeiros anos de vida, Szmunness e colab. (1977) verificaram que os grupos etários mais velhos tinham prevalências inferiores às encontradas em adultos jovens. A circunstância de ter sido utilizado nesse trabalho o método de hemaglutinação por imunoaderência, menos sensível que o radioimunológico, poderá ter contribuído para os resultados encontrados.

A alteração que a melhoria das condições sócio-higiénicas das populações causou na redução das prevalências do anti-HA é bem vincada, se compararmos as taxas etárias actuais com as existentes nas décadas anteriores. Assim, como se pode observar no Quadro XXX, quer na Suécia (Weiland e colab., 1980), quer na Alemanha Ocidental (Frosner e colab., 1978), quer, ainda, na Austrália (Gust e

QUADRO XXX

Comparação das prevalências do anti-HA na Alemanha Ocidental, Suécia e Austrália, determinadas com intervalo de 10 a 20 anos

País	Ano	Idade (anos)								
		1-5	6-10	11-15	16-20	21-30	31-40	41-50	51-60	> 60
Alem. Ocidental .. (Frosner, 1979)	1965	—	—	—	—	51	88	—	—	—
	1975	—	—	—	—	11	46	—	—	—
Suécia	1968	—	—	—	4	16	21	35	58	87
	1976-79 (Weiland, 1980)	—	—	—	0	1	8	18	(≥51 a.	27)
Austrália	1954-55	15	30	50	54	62	88	97	96	96
	1975 (Gust, 1978)	4	22	22	40	45	44	70	82	95

colab., 1978), as prevalências do anti-HA baixaram significativamente no intervalo de dez a vinte anos. Esta variação das prevalências foi paralelamente acompanhada de diminuição da frequência da doença. Na Suécia, por exemplo, o número de casos declarados baixou de um total anual de 7 a 12 000, durante o período da 2.^a Guerra Mundial ou imediatamente após, para 2000 casos na década de 1968-77 (Weiland e colab., 1980). A redução da hepatite vírica foi ainda mais notória e rápida na Finlândia, onde passou de 16 000 casos anuais nos anos quarenta, para apenas 400 no final da década de setenta (Ukkonen e colab., 1979). Nesses dois

países, a redução do número de casos de hepatite vírica foi fundamentalmente obtida pela diminuição da HA, considerada hoje, na Escandinávia, doença pouco frequente.

Os desníveis sócio-económicos são implicitamente factores condicionantes de risco de infecção, podendo num mesmo país observar-se diferentes prevalências nas várias classes da população. Quanto menor for o nível social de um grupo populacional, mais alta é a prevalência do anti-HA. Como exemplo extremo, pode citar-se a situação na África do Sul, em que praticamente toda a população negra é infectada até aos 10 anos de idade, enquanto a população branca apenas aos 40 anos atinge taxas de 50% (Allemand e colab., 1979). Nos Estados Unidos, as prevalências são também duas a três vezes mais elevadas nas classes inferiores (Szmuness e colab., 1976; Maynard, 1976) e em França verificam-se igualmente diferenças significativas, que se atenuam, contudo, nos grupos etários de mais de 40 anos (Allemand e colab., 1979).

Também os imigrantes de países do Sul da Europa, como Itália, Iugoslávia, Turquia e Grécia, trabalhando e vivendo na Alemanha Ocidental, têm prevalências mais elevadas do que a população alemã, o que reflecte fundamentalmente infecções contraídas nos países de origem, onde a endemia é elevada (Frosner e colab., 1979).

A realçar a influência que têm as condições locais, está o facto de na Suíça ser de 6% a prevalência do anti-HA na população com idade inferior a 18 anos (Frosner e colab., 1979), enquanto na província francesa do Franco-condado, fronteira com aquele país, é de 38% (Allemand e colab., 1979).

Como referimos, o grupo etário correspondente ao primeiro ano de vida não foi incluído no nosso estudo. Dado que o anti-HA materno, de igual modo que outros anticorpos, se transmite por via placentária, persistindo durante os primeiros meses de vida, embora com títulos baixos (Villarejos, 1978), a presença do marcador num recém-nascido ou num lactente não reflecte, em geral, infecção adquirida, mas sim imunidade passiva transitória.

Que assim sucede, comprovaram-no estudos efectuados em diversos países, em que as prevalências do anti-HA em recém-nascidos ou durante o primeiro semestre de vida variavam entre 38% na Roménia (Onescina e colab., 1980), 45% na Austrália (Gust, 1978), 60% em França (Drucker e colab., 1979), 70% na Bélgica (Zissis, 1980) e 100% no Senegal (Barin e colab., 1980). Todos os recém-nascidos ou lactentes portadores de anti-HA eram filhos de mães portadoras. No segundo semestre de idade, verificou-se que as prevalências declinavam para valores notoriamente inferiores, situados entre 0 e 10%.

A prevalência do anti-HA na população portuguesa foi idêntica em ambos os sexos, o que é concordante com o citado por outros autores, independentemente dos países ou da situação endémica a que se reportam. Os estudos de Frosner e colab. (1970) e de Szmuness e colab. (1977), abrangendo um total de 5187 indivíduos e realizados em diversos países europeus, em Israel, na Formosa, no Senegal e nos Estados Unidos, assim como o trabalho de Gust (1979), na Austrália, em 595

indivíduos, mostraram, como tantos outros, prevalências idênticas nos dois sexos, permitindo concluir que o sexo não condiciona diferente risco de infecção.

Apenas 5,3% dos portadores de anti-HA por nós estudados referiram passado clínico de hepatite vírica ou de icterícia, o que uma vez mais abona o conhecimento de que, como a poliomielite, a infecção pelo vírus da HA é frequentemente inaparente, revelada apenas pelo aparecimento do anticorpo específico. Esta evolução acontece, em especial, quando o contágio ocorre nos primeiros anos de vida, faixa etária em que a infecção é mais vezes inaparente ou atenuada, contrariamente ao que sucede na adolescência ou na idade adulta, em que é mais habitual ser acompanhada de tradução sintomática (Frosner e colab., 1977; Zuckerman, 1978).

Em concordância com a baixa percentagem que encontramos, Szmunn e colab. (1976), num estudo realizado em Nova Iorque, referem que apenas 3 a 5% dos adultos portadores de anti-HA tinham história clínica de hepatite, Onescina e colab. (1980), na Roménia, relatam 6,5% e Drucker e colab. (1979), em França, 12%.

A divergência entre o número de casos declarados como Hepatite Epidémica, designação usada entre nós e que corresponde à HA, e a elevada prevalência do anti-HA, é, pois, resultado não só de insuficiente declaração às autoridades sanitárias, mas fundamentalmente do elevado número de infecções inaparentes.

Um último ponto merecedor de comentário é a possibilidade de erradicação da HA, desde que as condições higiénicas e o nível da população sejam elevados. A situação que hoje se vive nos países nórdicos, onde a HA é já pouco frequente, permite admitir a curto prazo que a infecção possa ser praticamente erradicada. Refira-se que, a manter-se a incidência actual da infecção, só 10% da população sueca nascida nos finais da última década deverá vir a ser infectada até aos 40 anos de idade (Schenzle e colab., 1979).

Em evidente contraste com esse panorama, o nível sanitário existente entre nós faz-nos crer que, sendo de tal modo acentuadas as carências, apenas com grande esforço e a médio prazo, se possa resolver este importante problema de Saúde Pública.

A generalização do saneamento básico e a educação sanitária das populações, a par da melhoria das condições de vida, são os factores que permitirão alcançar esse objectivo, tarefa que requer conjugação de esforços, que obviamente ultrapassam o campo de acção estritamente médica.

2. Epidemiologia da Hepatite B em Portugal Continental

Foi realizado pela primeira vez o estudo da prevalência da infecção pelo vírus da HB na população portuguesa do Continente. O estudo foi efectuado pela determinação conjunta do HBs Ag e do anti-HBs em cada indivíduo da amostra populacional seleccionada.

A metodologia seguida na investigação merece algumas considerações.

Assim, a pesquisa do HBs Ag justifica-se por permitir evidenciar os portadores do vírus da HB, enquanto a determinação do anti-HBs indica os indivíduos anteriormente infectados e cuja evolução imunológica foi normal. Apenas com a determinação conjunta dos dois marcadores é, pois, possível ter uma noção precisa da prevalência da infecção pelo vírus da HB.

A nossa opção pela pesquisa do anti-HBs, em detrimento do anti-HBc, foi justificada pelo conhecimento que o anti-HBc está presente quer nos indivíduos anteriormente infectados, onde aparece associado ao anti-HBs, quer também nos portadores do vírus, nestes conjugado com o HBs Ag, o que prejudicaria a interpretação dos resultados.

Acresce, ainda, que o anti-HBs parece persistir indefinidamente, enquanto o anti-HBc declina no decurso da vida (Szmuness e colab., 1978); a eventualidade de exposição repetida ao vírus da HB poderá contribuir para a manutenção de níveis séricos de anti-HBs suficientes para a sua determinação, especialmente quando se empregam técnicas laboratoriais de grande sensibilidade, como é o método radioimunológico. De referir, que a vacinação em larga escala contra a HB pode condicionar o significado da presença do anti-HBs, pois, como resposta imunitária à vacina, observa-se o aparecimento deste marcador; no momento presente não se verifica entre nós essa limitação.

O facto de serem poucos os trabalhos desta índole, em que foi determinada a prevalência do anti-HBc, reforçou por último a escolha feita, já que restringiria uma comparação dos nossos resultados com os de outros países. Nos inquéritos multinacionais de maior âmbito, tais como o de Szmuness e colab. (1977), o de Wewalka e colab. (1979) e os realizados sob os auspícios da OMS (Nishioka e colab., 1975; Sobeslavsky, 1980), os marcadores pesquisados foram o HBs Ag e o anti-HBs.

É importante frizar que a grande maioria desses trabalhos incidiu em hemodadores, predominando ainda as amostragens locais e urbanas sobre as rurais. Como atrás foi dito, se para o estudo da prevalência da HA essa amostragem não é a mais adequada, para o estudo das prevalências do HBs Ag e do anti-HBs são ainda maiores as reservas postas à escolha desse grupo para um estudo epidemiológico da população.

Os hemodadores, mesmo quando benévolos, não constituem uma amostragem real da população, diferindo da população normal no estrato etário, sexo, estado de saúde e nível sócio-económico. A prevalência do HBs Ag é mais baixa na população normal do que em hemodadores, mesmo se forem benévolos (Szmuness, 1975). A diferença é ainda mais notória quando comparada com dadores remunerados, consequência de neste grupo se acrescerem factores de risco de infecção pelo vírus da HB – mais baixo nível sócio-económico, presença frequente de toxicod dependência e outros; as circunstâncias apontadas explicam que as prevalências do HBs Ag atinjam neste grupo valores até doze vezes superiores aos dos dadores benévolos (Walsh e colab., 1970; Prince e colab., 1971).

De atender, ainda, que os hemodadores são predominantemente recrutados entre as idades de 20 e 40 anos e no sexo masculino. Ora é conhecido que a prevalência

do HBs Ag diminua com a idade, sendo além disso superior no sexo masculino (Szmunes, 1975), o que está de acordo com os nossos resultados.

Os trabalhos nacionais anteriores aos nossos foram limitados ao estudo da prevalência do HBs Ag em hemodadores, incluindo dadores remunerados, na sua maioria do sexo masculino e restritos às áreas urbanas do Porto (Araújo e colab.; 1970), de Lisboa (Caetano e Mateus, 1972; Prates e Gomes, 1975) e de Coimbra (Porto, 1981), embora este último, abrangesse também dadores provenientes de áreas rurais. Um outro aspecto comum a todos esses trabalhos foi a utilização de métodos de pesquisa do HBs Ag de baixa sensibilidade, muito inferior à do método radioimunológico.

Os resultados desses inquéritos não podem, portanto, ser aceites como tradutores da epidemiologia da infecção pelo vírus da HB em Portugal.

A população utilizada no estudo que realizamos, que não incidiu em hemodadores, abrangeu indivíduos aparentemente saudáveis, de ambos os sexos, recrutados em áreas urbanas e rurais de todos os distritos do Continente. A presunção de uma prevalência do HBs Ag não elevada, apoiada nos trabalhos citados e reforçada pelo conhecimento das taxas registadas em países europeus de nível sócio-económico idêntico ao nosso, levou-nos a excluir os primeiros escalões de idade. Foi assim possível alargar a dimensão da amostra por grupo etário, o que deu maior validade ao estudo, sem onerar demasiado o seu custo.

Em relação à prevalência do anti-HBs não havia em Portugal qualquer estudo anterior.

Embora, como foi já apontado, a quase totalidade dos trabalhos efectuados em outros países tivesse incidido também em hemodadores urbanos, as prevalências do anti-HBs registadas em países europeus de nível sócio-económico semelhante, permitiam admitir que o seu grau não fosse, entre nós, muito elevado.

Por outro lado, a nossa experiência hospitalar mostrava que a HB é, em Portugal, pouco frequente na criança.

Pelas razões aduzidas, a determinação do anti-HBs foi inicialmente realizada na população com idade superior a 14 anos. A verificação na população adulta de uma prevalência que se pode considerar elevada (30,2%), justificou o estudo ulterior das primeiras idades. Dificuldades de obtenção de maior número de amostra nos escalões mais novos, não permitiram estudar, em cada distrito, mais de dez crianças por grupo etário, limitação que não prejudicou, no entanto, a validade dos resultados.

2.1. *Prevalência do antigénio de superfície*

O primeiro trabalho publicado em Portugal sobre a prevalência do HBs Ag foi realizado na cidade do Porto, em 1970, por Rosa Araújo, Armando Mendes e Pais Clemente, que estudaram 2892 hemodadores, sendo a determinação efectuada por imunodifusão, em 90% dos casos, e por electroimunodifusão nos restantes 10%. A prevalência encontrada foi de 2,01%.

Machado Caetano e Maccioli Mateus, em 1972, estudaram em Lisboa 2040 hemodadores, 1619 do sexo masculino e 421 do sexo feminino, com idades entre 20 e 60 anos. A determinação do HBs Ag foi efectuada por electroimmunodifusão e a prevalência encontrada foi de 1,03%, sendo de 1,05% nos dadores do sexo masculino e de 0,95% nos do sexo feminino.

O estudo efectuado por Armando Porto e colab., em Coimbra, cujos resultados foram apresentados em 1974, incidiu sobre 12 000 amostras de soro de hemodadores, sendo também utilizada a técnica de electroimmunodifusão; esse trabalho foi, em 1977, alargado a um total de 36 098 amostras colhidas em hemodadores oriundos da área urbana e dos meios rurais vizinhos. A prevalência encontrada foi de 0,70%, sendo de 0,72% no sexo masculino e de 0,49% no sexo feminino (Porto e colab., 1981).

Odete Prates e Lila Gomes publicaram, em 1975, um segundo estudo realizado em Lisboa, sobre 12 590 hemodadores dos Hospitais Civis, 10 101 do sexo masculino e 2489 do sexo feminino, quase todos provenientes da área da Grande Lisboa; a pesquisa do antígeno de superfície foi de igual modo efectuada por electroimmunodifusão. Os resultados mostraram uma prevalência global de 1,49%, sendo de 1,72% no sexo masculino e de 0,52% no sexo feminino.

Já após a publicação do nosso trabalho (Lecour e colab., 1981), Wanda Ferreira e colab. (1981) apresentaram os resultados de um estudo que, como o nosso, não incidiu em hemodadores, mas sobre 3822 indivíduos aparentemente normais, de ambos os sexos, residentes em várias regiões do País; diferentemente do estudo que realizamos, e que abrangeu todos os distritos do Continente, no trabalho de Wanda Ferreira e colab. não foram estudados os distritos de Lisboa, Porto, Coimbra e Viana do Castelo. A determinação do HBs Ag foi feita por hemaglutinação passiva inversa, com confirmação dos resultados positivos pelo método imunoenzimático. A prevalência encontrada foi de 1,13%, sendo de 1,74% no sexo masculino e de 0,59% no sexo feminino.

A comparação dos diversos trabalhos realizados entre nós (Quadro XXXI) merece ser comentada. Assim, apenas o estudo de Wanda Ferreira e colab., cujos resultados se podem considerar sobreponíveis aos nossos, utilizou também uma metodologia idêntica e adequada à natureza do inquérito – população urbana e rural de ambos os sexos e determinação por técnica laboratorial sensível. No que se refere aos restantes trabalhos nacionais, a apreciação dos resultados deve atender não só ao facto de terem sido utilizadas técnicas laboratoriais de pouca sensibilidade, disponíveis na época, como ainda à circunstância das amostragens serem constituídas por hemodadores, não apenas benévolos, residindo na grande maioria em centros urbanos e com franco predomínio do sexo masculino, características que, como se referiu, não traduzem com fidelidade a população normal.

As limitações apontadas não devem, no entanto, retirar importância a esses trabalhos precursores, cujas conclusões permitiram chamar a atenção para o grau de prevalência existente no País.

A comparação da prevalência do HBs Ag encontrada no presente estudo – 1,25% – com as de outros países da Europa e do Mundo (Quadros XXXII e XXXIII) reveste-se de interesse. Verifica-se, assim, que a taxa portuguesa se situa

QUADRO XXXI

Prevalência do HBs Ag em Portugal. Comparação dos trabalhos nacionais

Autores	Local	População estudada	Nº examinado (masc./fem.)	Idade (anos)	Método	Prevalência (%) (masc./fem.)
Araújo e colab. (1970)	Porto	Hemodadores	2892	18-50	ID EID	2,01
Caetano e colab. (1972)	Lisboa	Idem	2040 (1619/421)	18-60	EID	1,03 (1,05/0,95)
Prates e colab. (1975)	Lisboa	Idem	12 590 (10 101/2489)	18-50	EID	1,49 (1,72/0,52)
Porto e colab. (1977)	Coimbra	Idem	36 098	18-60	EID	0,70 (0,72/0,49)
Lecour e colab. (1981)	Pais	Urbana e rural	1440 (539/901)	15-84	RIA	1,25 (2,04/0,78)
Ferreira e colab. (1981)	Idem	Idem	3822 (1778/2044)	15-60	RPHA ELISA	1,13 (1,74/0,59)

QUADRO XXXII

Prevalência do HBs Ag em países europeus

Países	Prevalência (%)
<i>Centro e Norte</i>	
Alemanha Ocidental	0,3
Áustria	0,3
Bélgica	0,08-0,13
Dinamarca	0,05
Finlândia	0,16
França	0,18
Grã-Bretanha	0,1
Holanda	0,15
Suíça	0,1-0,2
<i>Sul</i>	
Espanha	1,8
Grécia	9,4
Itália	1,27-3,02
Iugoslávia	4,8
Portugal	1,25*
<i>Leste</i>	
Checoslováquia	1,5
Roménia	10,8
U.R.S.S.	4,2

Adaptado de Wewalka e colab. (1979) e de Sobeslavsky (1980). Determinação por RIA ou por ELISA.

* Lecour e colab. (1981).

QUADRO XXXIII

Prevalência mundial do HBs Ag

Região ou país	Prevalência (%)
<i>Europa</i>	
Norte	< 0,5
Centro	< 0,5
Portugal	1,25 *
Sul e Leste	2-10
U.R.S.S.	4
<i>América</i>	
E.U.A., Canadá	< 0,5
Groenlândia	17
Central e do Sul	2-4
<i>África</i>	
Norte	3-5
Sul do Saará	6-13
<i>Ásia</i>	
Sudoeste	3-5
Sudeste	5-12
Japão	2
<i>Oceania</i>	
Austrália	< 0,5
Ilhas do Pacífico	> 10

Determinação por RIA. Adaptado de Nishioka e colab. (1975); Wewalka e colab. (1979); Sobeslavsky (1981).

* Lecour e colab. (1981).

entre as encontradas nos países do norte e do centro da Europa, onde as prevalências são das mais baixas do Mundo, e as registadas na orla mediterrânica e nos países do leste europeu, cujos valores se podem considerar medianamente altos.

Nos restantes continentes, pode observar-se que valores baixos se verificam, também, nos Estados Unidos, no Canadá e na população branca da Austrália.

As taxas mais elevadas foram encontradas na Groenlândia, onde atinge o valor de 16,6% (Wewalka e colab., 1979), em países asiáticos, na Oceania e na África ao sul do Saará.

Assim, na Ásia, a prevalência do HBs Ag é de 9,3% na Tailândia, de 12,2% em Hong-Kong, de 12,4% na Formosa, enquanto na Melanésia e na Polinésia varia entre 8,0 e 11,7% e na Nova Guiné atinge o elevado valor de 18,0%. Em África, é de 7,2% no Uganda, de 9,8% na Nigéria e de 12,9% no Senegal (Nishioka e colab., 1975; Wewalka e colab., 1979; Thomas, 1979; Sobeslavsky, 1980; Kubersky e colab., 1981).

Pode, pois, observar-se que, nessas áreas tropicais sub-desenvolvidas, as prevalências alcançam números vinte a cem vezes superiores aos registados nos Estados Unidos, na Austrália ou em alguns países europeus, sendo essas diferenças

justificadas por factores de índole diversa, que aumentam o risco de infecção pelo vírus da HB, tais como baixo nível sócio-económico e sanitário, costumes locais, raça e outros (Prince, 1970; Hirschman, 1974; Szmuness e colab., 1977; Wewalka e colab., 1979).

Três trabalhos sobre a prevalência do HBs Ag em países africanos de expressão portuguesa merecem ser referidos. Um, efectuado em 1978 por Beatriz Abreu e Cunha Sanguino, em população negra da Guiné-Bissau, incidiu em adultos de várias etnias, sendo empregues as técnicas de imunodifusão e de electroimunodifusão. Embora a amostragem estudada fosse pequena — 137 soros — e os métodos usados fossem pouco sensíveis, a prevalência encontrada de 13,1% é concordante com as registadas nessa área do continente africano.

Um outro trabalho foi realizado por Martins e Pilar (1978) em Huambo, Angola, em 363 adultos de raça negra e de ambos os sexos, sendo a determinação do HBs Ag efectuada por electroimunodifusão. A prevalência encontrada foi de 5,5%.

Pereira Gouveia e colab. procederam em Lourenço Marques, em 1970, a um estudo que abrangeu 880 hemodadores, sendo 609 de diversas etnias africanas e 271 de raça branca. As prevalências determinadas foram de 1,5% nos dadores de raça negra e de 0,4% nos de raça branca. Embora mostrando uma prevalência quatro vezes maior nos africanos, o valor encontrado é manifestamente inferior aos habituais nas populações negras do sul de África (Szmuness e colab., 1978). A utilização da técnica de imunodifusão, pouco sensível, poderá explicar esse resultado.

O HBs Ag tem constituição heterogénea, o que condiciona a existência de vários subtipos. O antigénio é caracterizado imunologicamente por um determinante comum aos vários subtipos, designado pela letra "a" e definido como antigénio específico de grupo, e por dois pares de sub-determinantes que se excluem entre si — "d" ou "y" e "w" ou "r", considerados como antigénios específicos de tipo. A associação do determinante comum "a" com os sub-determinantes define os quatro principais subtipos de HBs Ag: adw, ayw, adr, ayr. Posteriormente foram descritas variantes do sub-determinante "w" — "w₁", "w₂", "w₃", "w₄" — e ainda outros sub-determinantes suplementares, estes com escasso valor (Rapport de l'OMS, 1977; Zuckerman, 1978).

A diversidade da estrutura antigénica não impede, contudo, a existência de imunidade cruzada entre si: a infecção por um subtipo parece conferir imunidade contra a infecção por um outro subtipo (Hoofnagle, 1980).

A diferente repartição geográfica dos subtipos nos vários continentes faz com que sejam utilizados como marcadores epidemiológicos e demográficos (Rapport de l'OMS, 1977; Sobeslavsky, 1978; Hoofnagle, 1980). Assim, o subtipo "adw" predomina na Europa Ocidental e no continente americano, enquanto o "ayw" prevalece nos países do litoral mediterrânico, na África Ocidental, no Médio Oriente e na Índia e o "adr" no Sudeste Asiático, China e Japão; o subtipo "ayr", que é raro, foi encontrado na Nova Guiné e, com muito baixa prevalência, também

no Japão. O estudo dos subtipos parece, por outro lado, ser desprovido de interesse clínico.

Conquanto não tivessemos efectuado a tipagem dos 18 portadores encontrados no presente estudo, é de interesse referir o único trabalho realizado entre nós, por Carneiro de Moura e Beatriz Abreu, que, em 1977, estudaram em Lisboa 61 portadores do HBs Ag – 57 casos de doença hepática (hepatite aguda, hepatite crónica, cirrose hepática e hepatoma) e 4 portadores crónicos assintomáticos. Foram classificados como pertencendo ao subtipo “ayw” 70,5% dos portadores, sendo os restantes 29,5% do subtipo “adw”. Embora a investigação tenha sido efectuada num pequeno número de indivíduos, na sua quase totalidade com patologia hepática aguda ou crónica, os resultados encontrados podem indicar que, em Portugal, o subtipo dominante seja o mesmo dos países da orla mediterrânica.

No trabalho de Beatriz Abreu e Cunha Sanguino, efectuado em 1977 na Guiné-Bissau, e anteriormente citado, foi também feita a tipagem do antigénio, tendo os resultados mostrado que 15 dos 16 portadores guineenses eram do subtipo “ayw” e apenas 1 do subtipo “adw”; esta distribuição está de acordo com a registada nos países africanos da região (Sobeslavsky, 1978).

As prevalências etárias do HBs Ag, determinadas no nosso estudo, com o valor mais elevado (2,08%) no grupo dos 30-39 anos e o mais baixo após os 50 anos (0,35%) (Quadro VIII), estão em concordância com o que habitualmente se verifica nas regiões em que a prevalência global não é elevada. Assim, nesses países, a maior prevalência ocorre em adultos jovens, entre os 18 e os 40 anos (Szmuness, 1975) (Quadro XXXIV).

Pelo contrário, nos países tropicais subdesenvolvidos, que têm altas prevalências do antigénio, as taxas são mais elevadas nas primeiras idades, começando a declinar no adulto jovem (Szmuness e colab., 1978; Zuckerman, 1978) (Quadro XXXIV). Nessas populações, a aquisição do HBs Ag é fundamentalmente justificada pela transmissão vertical da infecção, frequente nessas áreas, e ainda por mais fácil e precoce exposição ao vírus da HB.

A circunstância do contágio ocorrer precocemente, quando o sistema imunitário da criança não atingiu ainda o seu completo desenvolvimento, aumenta a probabilidade de evolução para o estado de portador crónico (Beasley e Stevens, 1978; Sobeslavsky, 1978).

Por seu lado, o declínio do título do HBs Ag com a idade e o seu eventual desaparecimento apoiam a presunção de que o estado de portador, embora duradouro, não persista por toda a vida e se mantenha apenas por um período de tempo que varia entre 15 e 30 anos (Rapport de l’OMS, 1977; Szmuness e colab., 1978). Seria deste modo explicada a diminuição da prevalência do antigénio após os 40 anos.

No nosso estudo, a prevalência do HBs Ag no sexo masculino foi superior à encontrada no sexo feminino – 2,04% versus 0,78% (Quadro VII). Outros autores têm de igual modo referido prevalências no sexo masculino duas a três vezes superiores às do sexo feminino (Szmuness, 1975; Rapport de l’OMS, 1977). Contudo, no estudo multinacional de Sobeslavsky (1980), apesar de na maioria dos

QUADRO XXXIV

Prevalências etárias do HBs Ag em diversos países

País	Local	Nº exa- minado	Idade (anos)								Global (%)
			0-4 (%)	5-9 (%)	10-14 (%)	15-19 (%)	20-29 (%)	30-39 (%)	40-49 (%)	≥ 50 (%)	
EUROPA											
Alem. Ocidental	Gotingen e Munique	2081	0	0	0	0,5	1,6	1,5	0,9	0	1,1
Checoslováquia	Praga	992	0	0	0,9	3,8	0,5	1,8	2,9	2,4	1,5
Grã Bretanha	Londres	871	-	-	-	-	0,4	0	0	0	0,1
Grécia	Atenas	2620	18,2	3,9	10,4	10,8	13,6	13,4	9,4	7,3	9,4
Portugal*	País	1440	-	-	-	1,39	1,39	2,08	1,04	0,35	1,25
Roménia	Iasi	702	6,9	17,2	14,7	11,6	12,0	6,0	9,6	7,7	10,8
U.R.S.S.	Moscovo	478	4,0	5,7	1,8	6,4	3,4	5,2	2,4	1,6	4,2
AMÉRICA											
Canadá	Otava	2110	2,3	1,0	0	0,7	0,2	0,8	1,0	0,8	0,7
Estados Unidos	Phoenix	720	0	0	0	0	0,5	0	0	0	0,1
ÁFRICA											
Marrocos	Rabat	339	1,8	1,4	3,8	6,1	8,1	0	-	-	3,3
Senegal	Dakar	1778	4,0	14,3	14,2	19,0	15,0	9,4	5,9	5,4	10,8
Uganda	Entebe	541	3,4	6,3	0	10,2	7,5	4,4	11,1	12,5	7,2
ÁSIA											
Japão	Tôquio	1909	0	2,5	3,4	4,5	2,5	1,0	2,0	1,3	2,1
Tailândia	Bangueteque	605	10,5	3,2	14,4	9,5	10,9	7,2	5,7	4,3	9,3
AUSTRÁLIA	Fairfield	858	0	0	0	0	0,6	1,1	0	0,6	2,1

Determinação por RIA. Adaptado de Sobeslavsky (1980)

* Presente estudo.

países se manter essa tendência, as diferenças encontradas não foram estatisticamente significativas (Quadro XXXV).

Em Portugal, também Wanda Ferreira e colab. (1982) referiram resultados idênticos: prevalência de 1,74% no sexo masculino e de 0,59% no sexo feminino. Com excepção do estudo de Araújo e colab. (1970), em que não foram determinadas essas prevalências, nos três outros trabalhos nacionais citados, efectuados em Lisboa e em Coimbra, foram também registados maiores valores no sexo masculino (Quadro XXXI).

A utilização de métodos de pesquisa de grande sensibilidade e especificidade levou a estimar que o número de portadores crónicos do HBs Ag existente no Mundo se avizinha dos 200 milhões (Sobeslavsky, 1978; Alter, 1980), conquanto a sua prevalência, como referimos, revele acentuadas diferenças geográficas.

Importa salientar que nas regiões em que é alta a prevalência de portadores do HBs Ag – Ásia, África, Oceania –, há maior incidência de carcinoma primitivo do fígado (Kew, 1978). As prevalências do antígeno de superfície e de outros

marcadores da HB são também muito mais elevadas em doentes com esse tipo de carcinoma do que na população normal, chegando o HBs Ag a atingir nesses doentes prevalências superiores a 50% (Nishioka e colab., 1975; Kew, 1979; Thomas, 1979; Okuda e colab., 1980).

É em crianças portadoras crônicas do vírus da HB, infectadas por transmissão materna ou no decurso dos primeiros anos de vida, que o risco de carcinoma primário do fígado é particularmente elevado (Popper e colab., 1979). Larouze e colab. (1976), num trabalho efectuado no Senegal, observaram que as mães de doentes com hepatoma, neoplasia frequente nesse país, tinham uma prevalência do HBs Ag muito elevada, enquanto nos pais a prevalência era idêntica à da restante população local. Os resultados verificados sugerem a ocorrência de infecção precoce naqueles doentes.

QUADRO XXXV

Prevalência por sexo do HBs Ag em diversos países

Pais	Sexo masc. (%)	Sexo fem. (%)
Alem. Ocidental	1,2	0,9
Grécia	10,1	8,4
Portugal ¹	2,04	0,78
Roménia	13,2	7,6
U.R.S.S.	5,2	3,6
Canadá	0,8	0,5
Senegal	12,3	9,4
Uganda	8,1	6,6
Japão	2,3	2,0
Tailândia	12,5	6,7

Determinação por RIA. Adaptado de Sobeslavsky (1980).

¹ Presente estudo.

A associação da persistência do HBs Ag com o carcinoma hepático primário reveste-se de manifesta evidência de uma inter-relação. Embora não tenha sido comprovado que o vírus da HB seja causa directa do carcinoma primário do fígado, a infecção poderá interferir na patogenia da neoplasia, conjugada com outros factores (Popper e colab., 1979; Thomas, 1979).

A persistência do antigénio por período superior a seis meses define, geralmente, o estado de portador crónico (Rapport de l'OMS, 1977), situação que ocorre em cerca de 5 a 10% dos indivíduos infectados pelo vírus da HB (Hoofnagle, 1980; McCollum e Zuckerman, 1981). Se, por vezes, o estudo clínico e laboratorial do portador revela de imediato a existência de comprometimento hepático, noutros casos tal não acontece, sem que contudo isso autorize afirmar ausência de lesão. A normalidade clínica e laboratorial permite apenas considerar o portador como

assintomático, devendo reservar-se a designação de portador são aos que, além da integridade desses parâmetros, não apresentam alterações histológicas do fígado.

A presença do HBs Ag no soro de um portador crónico não traduz, necessariamente, doença ou potencial infectante. O HBs Ag localiza-se não só na periferia da partícula de Dane, a qual se considera ser a forma completa e infectante do vírus da HB, mas também nas formas esféricas e nas tubulares, que são formas incompletas por serem limitadas a material de revestimento do vírus, desprovidas assim de capacidade infectante (Hoofnagle, 1980). Essas formas incompletas, habitualmente presentes no soro em muito maior número do que as partículas de Dane, podem ser causa de positividade da pesquisa do HBs Ag.

Em 1972, Magnius e Espmark descreveram no vírus da HB um novo sistema imunológico, designado por sistema "e", constituído por um antigénio e pelo respectivo anticorpo: HBe Ag/anti-HBe.

O HBe Ag é uma proteína solúvel, cuja natureza heterogénea não é ainda completamente conhecida e que compreende três determinantes: "e₁", "e₂", "e₃". A determinante "e₁", constante em todos os portadores de HBe Ag, pode ser encontrada isolada em 77% dos portadores assintomáticos do HBs Ag e do HBe Ag; a determinante "e₂" observa-se apenas em 17 a 26% dos portadores do HBe Ag e a determinante "e₃" parece, por sua vez, ser mais frequente em doentes imunodeprimidos, como hemodialisados crónicos (Trepo e colab., 1980).

Há uma correlação directa e íntima entre o HBe Ag, a concentração sérica das partículas de Dane e a actividade da polimerase do ADN (Trepo e colab., 1980; McCollum e Zuckerman, 1981; Deinhardt e Gust, 1982). A polimerase do ADN intervém no processo de replicação do vírus e é considerada um indicador fiel do grau de actividade vírica. No entanto, a sua determinação implica o recurso a técnicas laboratoriais delicadas. Como a pesquisa sérica do HBe Ag não é de execução difícil, e atendendo à sua íntima relação com a polimerase do ADN, passou a ser utilizada como reveladora do potencial infeccioso e da possível evolução para a cronicidade. De facto, o HBe Ag persiste poucas semanas: a sua permanência por mais longo período, traduzirá manutenção da replicação vírica no hepatócito e presença no soro de partículas de Dane.

O HBe Ag é, geralmente, apenas encontrado em soros que contém o HBs Ag, no decurso da infecção aguda ou em portadores crónicos; a presença do HBe Ag é também acompanhada de títulos séricos mais elevados do HBs Ag (Trepo e colab., 1976; Schnell e colab., 1978). O anti-HBe pode coexistir quer com o HBs Ag, que geralmente se apresenta então com concentração sérica baixa, quer com o anti-HBs ou com o anti-HBe.

Enquanto o HBe Ag é um indicador da replicação vírica completa, a presença do anti-HBe associado ao HBs Ag reflecte habitualmente reduzida ou incompleta replicação, muitas vezes limitada à síntese do antigénio de superfície (Trepo e colab., 1980).

A presença do HBe Ag marca, assim, grande potencial infeccioso. Estudos sobre a contaminação parentérica (Grady e colab., 1976) e sobre a transmissão vertical da Hepatite B (Miyakawa e Mayuma, 1978) mostraram que é muito maior o risco de infecção se o portador de HBs Ag for simultaneamente portador de HBe Ag.

Este potencial infeccioso que representa a presença do HBe Ag pode ser ainda sublinhado pelo estudo de Shikata e colab. (1977), em que foi verificado que, para idêntica concentração de HBs Ag, um soro contendo HBe Ag é cem milhões de vezes mais infeccioso do que se contiver anti-HBe.

No entanto, indivíduos portadores de anti-HBe ou que não possuam HBe Ag podem conter ainda partículas de Dane circulantes e ser assim infectantes, conquanto o potencial seja então habitualmente baixo (Mushahwar e colab., 1978).

Apenas 1 (5,6%) dos 18 portadores assintomáticos do HBs Ag, por nós encontrados no estudo nacional, tinha HBe Ag; seis meses depois foi verificada a substituição do HBe Ag pelo anticorpo correspondente, persistindo, no entanto, o HBs Ag. O exame clínico e o estudo funcional hepático permitiram considerar esse portador como assintomático. Embora a presença do HBe Ag nos portadores crônicos do HBs Ag seja frequentemente acompanhada de alterações laboratoriais ou da histologia hepática, pode, também, ocorrer com total normalidade desses parâmetros (Trepo e colab., 1980).

O anti-HBe foi por sua vez encontrado em 11 (61,1%) dos portadores assintomáticos que estudamos.

Estes resultados são idênticos aos verificados em outros trabalhos efectuados nos Estados Unidos (Mushahwer e colab., 1978; Szmunness e colab., 1981) e em diversos países europeus – Suécia (Magnius e colab., 1975), França (Schnell e colab., 1978), Alemanha Ocidental (Hess e colab., 1979) e Finlândia (Ukkonen e colab., 1979 a).

Assim, enquanto as prevalências do HBe Ag registadas nos trabalhos citados são baixas, variando entre 1% na Finlândia e 16,6% na França, as prevalências do anti-HBe são elevadas, com valores compreendidos entre 33,3% em França e 92,9% nos Estados Unidos.

Para esses autores, a percentagem de portadores do HBs Ag, em que não foi encontrado qualquer marcador “e”, difere conforme a sensibilidade do método de pesquisa. Por imunodifusão radial, técnica primitivamente utilizada e provida de baixa sensibilidade, foi negativa a pesquisa do HBe Ag e do anti-HBe em 15 a 50% dos portadores assintomáticos (Magnius e colab., 1975; Schnell e colab., 1978; Hess e colab., 1979, Ukkonen e colab., 1979 a). Com a utilização do método radioimunológico, apenas 1 (0,8%) dos 121 portadores estudados por Szmunness e colab. (1981) não tinha marcadores “e”; a reforçar a importância da técnica laboratorial, todos os 42 portadores estudados por Mushahwar e colab. (1978), pelo mesmo método, possuíam HBe Ag ou anti-HBe.

Neste ponto estão em discordância os nossos resultados. Embora tivéssemos utilizado o método radioimunológico, não encontramos marcadores “e” em 6 (33,3%) dos 18 portadores assintomáticos que estudamos. A negatividade da pesquisa desses marcadores pode ser justificada por baixa concentração sérica, não suficiente para a determinação, mesmo com técnicas laboratoriais de grande sensibilidade (Szmunness e colab., 1981).

Os trabalhos citados, que incidiram em portadores adultos do HBs Ag, mostram que a prevalência do HBe Ag é geralmente baixa nesse grupo etário.

O mesmo não acontece quando a situação de portador do HBs Ag ocorre nos primeiros anos de vida, como consequência da transmissão vertical ou do contágio precoce. Mushahwar e colab. (1978) verificaram que 86 de 100 crianças e adolescentes da Formosa, portadores do HBs Ag, possuíam também o HBe Ag, 13 possuíam o anti-HBe e apenas em 1 não foram encontrados marcadores "e". Como anteriormente foi referido, a prevalência do HBs Ag na Formosa é bastante elevada - 12,4% (Wewalka e colab., 1979), cabendo à transmissão vertical papel importante na endemia aí existente.

A prevalência elevada do HBe Ag, registada em crianças portadoras do HBs Ag, pode resultar não só da tolerância imunológica própria dos primeiros anos de vida, como também da circunstância da infecção ser recente, podendo o HBe Ag persistir alguns anos (Mushahwar e colab., 1978).

2.2. Prevalência do anticorpo de superfície

Conquanto sem alcançar os valores extremamente altos da prevalência do anti-HA, a prevalência do anti-HBs, determinada no nosso estudo (24,3%), mostra o grau de endemia de HB existente no Continente. De frisar que o somatório das prevalências do HBs Ag (1,25%) e do anti-HBs (24,3%) permite afirmar que praticamente um em cada quatro portugueses foi infectado pelo vírus da HB.

Após a adolescência a endemia é ainda mais marcada. Assim, acima dos 14 anos, a prevalência do anti-HBs atinge o valor de 30,2%, ou seja, quase um terço da população.

A análise das prevalências etárias do anti-HBs (Quadro IX e Fig. 2) revela serem baixas as taxas encontradas nos primeiros escalões etários, não obstante se não possam considerar desprezíveis, o que está em concordância com o que habitualmente se verifica nos países em que a transmissão vertical da infecção não contribui de modo fundamental para a endemia.

Também a circunstância de apenas 7 (6,9%) dos 101 doentes com HB, estudados na nossa casuística hospitalar, terem menos de 15 anos, leva a concluir que, em Portugal, a infecção é pouco frequente em crianças. O caso mais novo registado foi o de um doente de 3 anos de idade com HA e HB simultâneas (Quadro XXI).

Como pode observar-se no Quadro IX e na Fig. 2, as prevalências etárias do anti-HBs mostram uma subida progressiva e lenta através dos diversos escalões de idade, até atingirem o valor máximo de 34,3% entre os 40 e os 49 anos. Este tipo de prevalência etária é idêntico ao que se regista nos países ocidentais, em que as prevalências vão aumentando com o decorrer da vida.

Verifica-se, contudo, que a inflexão mais marcada da curva etária se observa na passagem da adolescência para a idade adulta, com subida das taxas correspondentes de 8,7% para 23,5%. Sabido que a transmissão sexual da HB é um modo de contágio frequente, poder-se-á perguntar se a iniciação da vida sexual, muitas vezes acompanhada de aspectos de promiscuidade que agravam o risco, não contribuirá de modo importante para o facto evidenciado.

A comparação das prevalências determinadas por nós na população portuguesa com as de outros países europeus (Quadros XXXVI e XXXVII; Fig. 6) permite não só sublinhar o nosso grau de endemia, como ainda analisar o modelo de prevalência.

QUADRO XXXVI
Prevalência do anti-HBs em diversos países

País	Local	Nº examinado	Prevalência (%)
<i>Europa</i>			
Áustria	Viena ¹	1176	9,8
Bélgica	Louvaine ²	133	4,6
Bulgária	Sófia ¹	706	11,3
Dinamarca	Copenhague ¹	960	3,6
Espanha	Sevilha ³	504	27,8
França	Amiens ¹	157	10,2
Itália	Modena ¹	1128	9,6
Iugoslávia	Sarajevo ²	97	32,8
Portugal	País ⁴	1440	30,2*
Suíça ¹		600	6,0
<i>América</i>			
Estados Unidos	Nova Iorque ²	1000	12,1
Groenlândia		1450	45,8
<i>África</i>			
Quênia ⁵		450	24,0
Senegal	Dacar ¹	1463	46,0
<i>Ásia</i>			
Coreia ¹		225	32,4
Formosa	Taiapé ²	123	72,8
Hong-Kong ⁵		180	43,3
<i>Oceania</i>			
Nova Guiné ⁵		193	43,0

* Determinação por RIA. Idade \geq 15 anos.

¹ Wewalka e colab. (1979)

² Szmunes e colab. (1977)

³ Herrera e Hernandez (1982)

⁴ Presente estudo

⁵ Nishioka e colab. (1975)

De igual modo ao verificado com as prevalências do anti-HA e do HBs Ag, os países do norte e do centro da Europa apresentam prevalências do anti-HBs muito inferiores às taxas encontradas em Portugal (Wewalka e colab., 1979; Sobeslavsky, 1980). Por seu lado, com valores que se aproximam ou mesmo ultrapassam os nossos observa-se a Espanha (Herrera e Hernandez, 1982), a Grécia e países do leste europeu – Roménia e URSS –, onde as taxas se situam entre as mais elevadas da Europa (Sobeslavsky, 1980).

Nos Estados Unidos, podem considerar-se baixos os valores registados na população branca de nível sócio-económico médio – entre 12,1% (Szmunness e colab., 1977) e 14,9% (Cherubin e colab., 1972).

De citar a particularidade da Groenlândia ter uma elevada prevalência de anti-HBs – 45,8% a manutenção da endemia nessa comunidade isolada do continente americano, situada no Círculo Ártico, mostra a responsabilidade que cabe aos portadores crónicos do vírus, presentes nessa região também com alta taxa (16,6%) (Wewalka e colab., 1979).

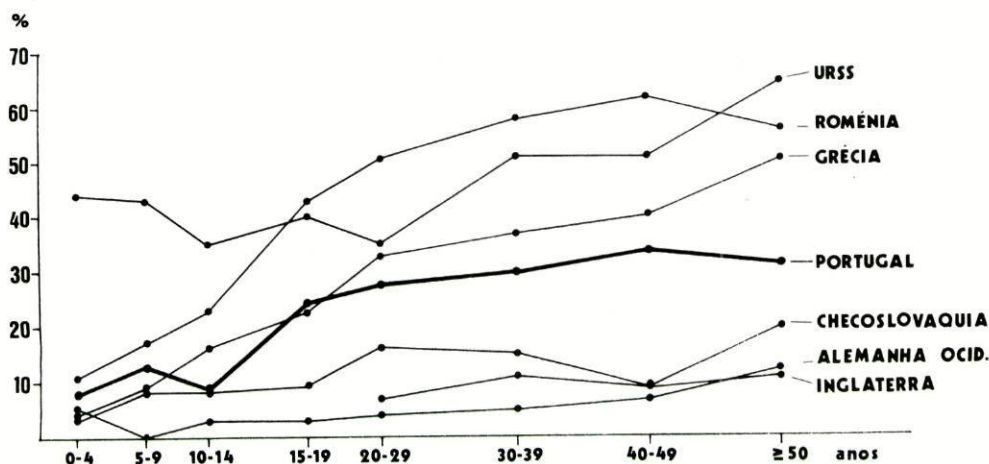


FIG. 6 – Prevalências etárias do anti-HBs em alguns países europeus

A comprovar a alta incidência da infecção pelo vírus da HB nos países africanos ao sul do Saará, na Ásia e na Oceania, está o facto de nessas regiões serem encontradas as maiores prevalências do anti-HBs, de igual modo ao verificado com o HBs Ag, que aí regista também os seus mais elevados valores.

Assim, a prevalência do anti-HBs atinge 24,0% no Quênia, 46,0% no Senegal e 49,6% no Uganda. Na Ásia, os valores variam entre 42,4% na Tailândia, 43,3% em Hong-Kong e 72,8% na Formosa, enquanto na Nova Guiné e nas Ilhas da Polinésia, as prevalências são, respectivamente, de 43,0% e de 62,7% (Nishioka e colab., 1975; Wewalka e colab., 1979; Sobeslavsky., 1980).

Nessa importante mancha endémica que os países asiáticos e as ilhas da Oceania constituem, dois países sobressaem pelas suas baixas prevalências: o Japão, com 16,4%, e muito especialmente a Austrália, onde a prevalência na população branca é apenas de 2,9% (Sobeslavsky, 1980).

Sabido que a HB se perpetua fundamentalmente pela existência do reservatório humano que são os portadores crónicos do HBs Ag e que a disseminação da infecção está subordinada a factores diversos, alguns dos quais em íntima relação

com as condições sócio-económicas das populações, facilmente se entende o mapa da distribuição mundial das prevalências do anti-HBs.

A circunstância das taxas mais elevadas do HBs Ag e do anti-HBs serem predominantemente encontradas nas áreas do Terceiro Mundo, ajuda a comprovar a sua dependência do nível sócio-económico, embora, como foi já anteriormente referido, a prevalência dos portadores crónicos pareça estar também sujeita a condicionalismos inerentes à raça.

QUADRO XXXVII

Prevalências etárias do anti-HBs em diversos países

País	Local	Nº exa- minado	Idade (anos)								Global (%)
			0-4 (%)	5-9 (%)	10-14 (%)	15-19 (%)	20-29 (%)	30-39 (%)	40-49 (%)	≥ 50 (%)	
EUROPA											
Alem. Ocidental	Gotingen e Munique	2325	5,0	0,0	2,5	0,7	3,5	4,7	6,4	13,8	4,6
Checoslováquia	Praga	991	2,8	7,6	8,2	8,7	15,6	14,5	8,7	20,2	11,7
Gécia	Atenas	2381	4,1	8,5	16,2	23,4	32,8	36,8	39,5	49,8	35,7
Grã-Bretanha	Londres	871	—	—	—	—	7,0	11,3	9,1	10,5	9,7
Portugal ¹	País	1980	7,6	12,6	8,7	23,5	28,4	30,0	34,3	31,3	24,3
Roménia	Iasi	697	10,7	17,3	22,5	43,1	50,0	58,4	62,2	56,3	43,0
U.R.S.S.	Moscovo	478	44,0	43,4	35,2	40,4	34,7	50,6	51,2	64,0	43,7
AMÉRICA											
Canadá	Otava	2307	1,3	0,6	0,0	3,0	4,8	3,3	6,2	5,2	3,8
Estados Unidos ²	Phoenix	382	0,	0,0	> 8	<	9	12	13	22	14,9
ÁFRICA											
Marrocos	Rabat	333	6,4	22,4	33,8	32,0	16,2	57,1	—	—	19,8
Uganda	Entebe	454	36,7	26,9	33,3	39,5	48,6	64,6	89,5	66,7	49,6
ÁSIA											
Japão	Tóquio	1909	2,1	3,4	9,3	14,0	15,5	23,8	26,1	25,7	16,4
Tailândia	Banguecoque	611	13,0	9,7	33,3	27,2	55,1	64,9	64,7	76,0	42,4
OCEANIA											
Austrália	Fairfield	908	1,1	0,0	4,0	3,6	1,7	3,4	2,1	5,7	2,9
Polinésia ³	Funafuti	574	—	—	> 62,1	<	67,4	70,0	64,9	54,3	62,7

Determinação por RIA. Adaptado de Sobeslavsky (1980)

¹ Presente estudo.

² Cherubin e colab. (1972)

³ Gust e colab. (1979)

Estudos realizados nos Estados Unidos sobre a prevalência do anti-HBs em diferentes camadas sociais, mostraram de modo objectivo a importância de que esses factores se revestem.

Assim, em 1972, Cherubin e colab., num estudo efectuado em Nova Iorque, verificaram que a prevalência do anti-HBs era de 37,4% em negros de estrato social

baixo, de 14,9% em brancos da classe média e apenas de 11,0% em brancos com elevado nível social. Num trabalho similar, que incidiu também na população nova-iorquina, Szmuness e colab., em 1976, encontraram, igualmente, diferenças significativas – as maiores prevalências foram observadas nos grupos populacionais de mais baixo nível social.

Se habitualmente as prevalências do anti-HBs aumentam com o decorrer dos anos, podem contudo registar-se menores prevalências nos grupos mais idosos, como foi observado no Uganda (Sobeslavsky, 1980) e na ilha de Funafuti, na Polinésia (Gust e colab., 1979) (Quadro XXXVII). Essa redução da prevalência, contrariando a tendência crescente nos escalões etários mais novos, pode ser atribuída a um declínio do título do anti-HBs, que cairia para níveis séricos insuficientes para a determinação laboratorial, mesmo com utilização de métodos de grande sensibilidade como o radioimunológico (Gust e colab., 1979). A diminuição do título sérico do anti-HBs seria tanto maior quanto mais precocemente tivesse ocorrido a infecção. Refira-se que, nas populações citadas, a infecção tem já elevada incidência nas primeiras idades.

Embora no nosso estudo a prevalência do anti-HBs, na população com idades entre 50 e 84 anos, fosse inferior à observada no grupo etário dos 40-49 anos, não foi significativa a diferença observada.

Como acontece com o anti-HA, o anti-HBs transmite-se por via placentária, persistindo o anticorpo materno nos primeiros meses de vida. Esse facto, que não traduz naturalmente infecção adquirida, mas apenas imunidade passiva transitória, explica a existência de prevalência mais elevadas no primeiro ano de vida do que nos anos imediatos, como o mostraram estudos realizados quer em países de baixa endemia – Alemanha Ocidental e Austrália –, quer em outros com elevado grau de infecção – Tailândia e Uganda (Sobeslavsky, 1980) (Quadro XXXVII).

A circunstância referida levou-nos a não incluir no estudo epidemiológico indivíduos com idade inferior a um ano.

Contrariamente ao que se verifica com o HBs Ag, em que a incidência de portadores crónicos é maior no sexo masculino, a prevalência do anti-HBs é idêntica em ambos os sexos, aspecto que foi também comprovado no nosso trabalho (Quadro X).

Estudos multinacionais, que incidiram não apenas em populações com baixa prevalência, mas também em áreas com elevada endemia (Szmuness e colab., 1978; Sobeslavsky, 1980), não revelaram também diferenças significativas nos dois sexos.

Enquanto a distribuição da prevalência do anti-HA no País se apresentou de modo homogéneo (Quadro IV e Fig. 3), a distribuição da prevalência do anti-HBs revestiu-se de assimetrias regionais (Quadro IX e Fig. 4).

Assim, o valor mais elevado foi registado no distrito de Lisboa (38,5%), seguido dos distritos do norte, quer do litoral – Aveiro, Porto e Braga –, quer do interior – Bragança, Vila Real e Viseu –, com prevalências que variaram entre 30,1% e 22,5%; com excepção do distrito de Setúbal, em que a prevalência foi de 20,9%, os

restantes dez distritos mostraram valores entre 18,0% – Guarda – e 10,0% – Portalegre, onde foi observada a mais baixa prevalência.

A existência de prevalências elevadas nos distritos do litoral, de predomínio urbano e com maior desenvolvimento sócio-económico, como Lisboa, Setúbal e os do litoral norte, pode ser compreendida por uma conjugação local de factores de risco de infecção. Esses factores de risco, como promiscuidade sexual, toxicod dependência, maior recurso a cuidados de saúde, particularmente vacinações e terapêuticas por via injectável ou tratamentos dentários, sem adequada prevenção, revestem-se de grande importância nas populações urbanas.

De mais difícil explicação é a circunstância de terem sido também observadas prevalências elevadas numa região que abrange os distritos contíguos de Bragança, Vila Real e Viseu, de características semelhantes – predomínio rural e menor desenvolvimento. Os factores de risco apontados têm aí menor relevo, o que implica a procura de outras causas.

A presença de um baixo nível social não pode, por si só, ser razão justificativa, já que outros distritos do interior, sócio-economicamente idênticos, têm prevalências baixas.

Pode-se, pois, resumir que, enquanto no sul do País a prevalência do anti-HBs foi mais elevada nos distritos de grande densidade urbana, no norte se não verificaram diferenças significativas entre as regiões predominantemente urbanas e as rurais.

Trabalhos realizados por outros autores não permitem também aclarar em definitivo este ponto. Assim, Sobeslavsky (1980), no seu estudo multinacional, que incidiu em países com diversos graus de desenvolvimento, não observou diferenças significativas entre as prevalências urbanas e rurais, enquanto Cockburn (1981) refere que outros trabalhos realizados em países europeus revelaram maior incidência da infecção no meio urbano, com uma relação de 1,5/1.

2.3. *Transmissão da infecção*

A epidemiologia da infecção pelo vírus da HB é condicionada por factores diversos, cuja importância não está ainda devidamente avaliada.

Não obstante essa endemia ter longos séculos de existência, muito anterior à introdução das técnicas parenterais, o primeiro modo de contágio a ser descrito foi a transmissão parentérica, quer pela escarificação cutânea com finalidade vacinal, quer pelo uso de injectáveis, ou ainda através da transfusão de sangue e dos seus derivados (Zuckerman, 1976).

A investigação desenvolvida nos últimos trinta anos sobre o vírus da HB permitiu conhecer e valorizar outras vias de contágio. O facto da contaminação poder ocorrer através de qualquer lesão da barreira cutâneo-mucosa e do HBs Ag ser encontrado não só no sangue, mas também em outros líquidos orgânicos, como sêmen (Linneman e Goldberg, 1974), secreções vaginais (Danrani e Gerber, 1974), saliva e lágrimas (Gitnick e colab., 1976), embora com grau de infecciosidade ainda não totalmente definido, explica que o contágio se possa verificar por via parentérica, por via não parentérica e por transmissão vertical.

O relevo que cada uma dessas vias assume na endemia da infecção e o modo como a contaminação se verifica dependem muito do nível sócio-económico, cultural e higiénico das populações, o que justifica a sua variação conforme a região do Globo considerada.

Nos países de bom nível sanitário, a infecção é cada vez menos consequência do recurso a actos médicos. A atenção posta na selecção dos hemodadores, com recurso a técnicas laboratoriais de pesquisa do HBs Ag de grande sensibilidade, a utilização de material irrecuperável nas terapêuticas parenterais, a aplicação de estritas normas de higiene nas Unidades de Hemodiálise, a assepsia adequada nos cuidados dentários, justificam que assim aconteça.

No entanto, outros modos de contágio, alguns deles podendo suceder na prática quotidiana, são também causa de transmissão parenteral. Entre eles, a contaminação accidental com sangue infectado, no decurso da actividade profissional, quer em médicos, quer em pessoal de enfermagem, a contaminação resultante da utilização de lâminas da barba ou de escovas de dentes infectadas, da perfuração do lóbulo da orelha ou da prática da tatuagem ou da acupunctura, com material infectado, podem constituir exemplos de veiculação parentérica.

Nas sociedades primitivas, a tatuagem e outros rituais são importantes meios de contágio, agravados ainda pela elevada incidência local de portadores do HBs Ag.

A toxicoddependência é, por seu turno, frequente causa de transmissão parentérica nos países ocidentais, como, entre nós, tivemos oportunidade de verificar no estudo que realizamos.

De referir, ainda, que a transmissão por artrópodes hematófagos, que se limitariam a veicular o vírus, embora não definitivamente aceite, poderia contribuir para a endemia existente nas áreas tropicais (Dick e colab., 1974; Wills e colab., 1976). Também o percevejo doméstico (*Cimex hemipterus*), parasita com íntimo contacto humano e cuja existência é facilitada por baixo nível higiénico, tem sido, de igual modo, julgado poder facilitar a propagação da infecção (Wills e colab., 1977).

A transmissão por via não parentérica ocorre quer por via sexual, quer por contacto íntimo.

A permissividade das sociedades do mundo ocidental tem favorecido o contágio sexual. O grau que ele assume na disseminação da infecção leva a que a HB seja hoje, também, considerada doença de transmissão sexual.

Estudos feitos em prostitutas e em homossexuais masculinos revelaram maiores prevalências de marcadores da infecção pelo vírus da HB do que na população normal, apontando não só para a importância desta via de contágio, como também para as condições de promiscuidade que propiciam maior risco de infecção. Estes aspectos serão focados com maior pormenor no sub-capítulo "Grupos de alto risco".

Conquanto a transmissão por via sexual assumam naturalmente maior relevo nas circunstâncias apontadas, pode também verificar-se contágio conjugal, como o demonstra o facto da infecção ser muito mais frequente em cônjuges de doentes com HB do que nos restantes familiares: 30% versus 2% (Real e Boyer, 1979).

Do mesmo modo, Szmuness e colab. (1975) observaram que a prevalência do anti-HBs em cônjuges de portadores crônicos do HBs Ag era de 26,4%, enquanto na população normal era de 10,5%.

A transmissão da infecção pode, de igual modo, ocorrer através de contágio íntimo, não sexual.

Estudos efectuados na Suécia, incidindo em famílias que adoptaram crianças asiáticas portadoras crônicas do HBs Ag (Nordenfelt e Dahlquist, 1978) e na Alemanha Ocidental, em familiares de portadores crônicos (Hess e colab., 1979), permitiram mostrar que, nestes conviventes íntimos, a prevalência dos marcadores da HB era superior à registada na população normal. O risco de contágio era ainda particularmente elevado se o portador do HBs Ag era também portador do HBe Ag.

Considera-se que a transmissão nestas condições implica um contacto íntimo e duradouro.

Uma outra via de contágio, cujo interesse merece ser realçado, é a transmissão materna ao recém-nascido. Esta transmissão, denominada vertical, desempenha papel relevante na manutenção da endemia mundial da HB, embora a sua importância varie conforme a região do Globo.

Assim, enquanto nos países ocidentais esse contágio se pode aceitar como raro, com a ocorrência mais habitual quando a gestante contrai a infecção no último trimestre da gravidez (Larouse e Buffett, 1978; Tong e colab., 1981), o mesmo não acontece nas áreas em que é elevada a prevalência do HBs Ag.

De facto, nos países ocidentais é baixa a percentagem de recém-nascidos filhos de portadoras crônicas do HBs Ag que adquire a infecção (Schweitzer e colab., 1972; Papaevangelou, 1973; Stevens e Szmuness, 1980). contrariamente ao que se pode observar nos países asiáticos e africanos, em que é grande a incidência da infecção nos recém-nascidos filhos de portadoras do HBs Ag (Stevens e colab., 1975; Stevens e Szmuness, 1980).

A diferença registada parece dever-se à desigual prevalência mundial do HBe Ag em portadores crônicos do HBs Ag. Como anteriormente se mencionou, nas regiões de baixa endemia é pouco elevada a prevalência do HBe Ag em adultos portadores crônicos do HBs Ag, ao invés do que se verifica nos países asiáticos, onde a prevalência desse marcador é muito maior.

Estudos realizados por Okada e colab. (1976), no Japão, e por Stevens e colab. (1979), na Formosa, permitiram salientar a importância que o HBe Ag tem na transmissão vertical, ao mostrarem, no conjunto dos seus resultados, que 97% dos recém-nascidos filhos de portadoras do HBs Ag e do HBe Ag se tornavam portadores do HBs Ag, o que apenas sucedia em 14% dos recém-nascidos filhos de portadoras do HBs Ag e do anti-HBe.

Não obstante a infecção do recém-nascido poder revelar-se por uma hepatite clínica de evolução aguda ou mesmo fulminante (Fawaz e colab., 1975), na grande maioria dos casos a infecção decorre de modo subclínico. Stevens e Szmuness (1980), num estudo que incidiu em 200 recém-nascidos infectados, verificaram que

apenas um teve icterícia e que num pequeno número a infecção foi limitada a ligeira elevação da alanina-aminotransferase sérica.

A maioria dos recém-nascidos contaminados torna-se, no entanto, portadora crónica, apresentando frequentemente lesões histológicas de hepatite crónica (Larouze e Buffett, 1978; Tong e colab., 1981).

O prognóstico a longo prazo destes portadores não está ainda devidamente avaliado, discutindo-se, como se referiu, a possibilidade evolutiva para o carcinoma primário do fígado.

Não estão também definitivamente esclarecidos o momento e o modo de contágio do recém nascido. A circunstância da contaminação ser, geralmente, acompanhada de antigenemia materna no período final da gestação e de decorrer um lapso de cerca de três meses até o antigénio atingir no recém-nascido o seu título sérico mais elevado, apoia que a transmissão se deva dar em momento próximo do parto e não antes (Stevens e colab., 1975; Goudeau, 1982).

O trabalho realizado por Lee e colab. (1978), em que foi pesquisado o HBs Ag em diversos líquidos orgânicos, por método radioimunológico, permitiu evidenciar a presença do antigénio em 33% das amostras de líquido amniótico, em 50% das amostras de sangue do cordão umbilical, em 71% das amostras de leite materno e em 95,3% das amostras do conteúdo gástrico do recém-nascido.

Não obstante o HBs Ag poder ser encontrado no leite materno, um trabalho efectuado por Beasley e colab., em 1975, não mostrou diferente grau de infecção entre recém-nascidos, filhos de portadoras, submetidos a aleitamento materno ou a alimentação artificial, facto que poderia ser justificado por um baixo grau de contagiosidade da secreção láctea.

Por seu lado, a efectivação do parto por cesariana não impede o contágio, como o verificaram Beasley e Stevens (1978). Este facto foi também comprovado no chimpanzé (Alter, 1980).

Como vias prováveis da infecção têm sido admitidas a penetração placentária do vírus no termo da gravidez, quando a placenta é já mais permeável, a contaminação com sangue materno e, muito especialmente, a aspiração de líquido amniótico ou de sangue materno durante o parto (Stevens e Szmunness, 1980).

Sendo conhecido que a infecção se pode também transmitir por via oral, desde que o inóculo seja 50 vezes superior ao necessário para a via parentérica (Krugman e Giles, 1970), o trabalho de Lee e colab. sugere que o contágio por via oral possa desempenhar papel de relevo na transmissão neonatal.

Como sucede com a infecção pelo vírus da HA, a infecção pelo vírus da HB é, na maioria das vezes, assintomática ou pouco evidente, sendo unicamente revelada pelo estudo serológico (Szmunness, 1975; Reed e Boyer, 1979).

Tivemos oportunidade de verificar no nosso trabalho que, apenas 2 (11,1%) dos 18 portadores do HBs Ag e 24 (9,2%) de 260 adultos que possuíam anti-HBs, referiram a existência de icterícia ou de hepatite na sua história clínica.

Cherubin e colab., num estudo efectuado em 1978, em crianças e em adultos jovens americanos, registaram também grande número de infecções inaparentes. De igual modo comprovativo da elevada frequência de infecções sem tradução

clínica, está um inquérito efectuado a 220 médicos americanos portadores do anti-HBs, em que apenas 69 (31%) referiram antecedentes de hepatite, apesar de se tratar de um grupo altamente diferenciado (Denes e colab., 1978).

A infecção subclínica é importante, não apenas pela possibilidade de evolução para a cronicidade, como também por ser fonte de contágio.

As condições em que ocorreu o contágio dos 101 doentes com HB da nossa casuística hospitalar, foram averiguadas por nós em inquérito epidemiológico individual.

Em 60 (59,4%) dos casos foi assinalada a provável fonte de infecção, enquanto nos restantes 41 (40,6%) se não conseguiu presumir qualquer eventual contágio nos seis meses anteriores (Quadro XXV). Esta circunstância permite mostrar que, tal como sucede com a HA, não é muitas vezes possível conhecer a via de transmissão.

O contágio por via parentérica foi o mais frequente, sendo admitido em 53 (52,5%) dos casos; em 24 deles foi presumido que a causa da infecção fosse o uso de injectáveis com finalidade terapêutica.

Em 10 doentes (9,9%) a HB foi provavelmente pós-transfusional. O facto da selecção dos hemodadores não ser, geralmente, feita com o emprego de métodos de pesquisa do HBs Ag de grande sensibilidade, traz como consequência o acréscimo da HB pós-transfusional, hoje rara nos países em que esse rastreio é convenientemente feito.

Em 6 outros doentes (5,9%) a HB ocorreu após extracção dentária, o que permite chamar também a atenção para a necessidade de prevenção adequada nos cuidados estomatológicos.

Três (3,0%) dos doentes eram hemodialisados crónicos, circunstância que condiciona um elevado risco de contágio, como verificamos no estudo realizado nas Unidades de Hemodiálise. Um dos hemodialisados infectados veio a contaminar provavelmente a esposa, único exemplo de transmissão conjugal registado na nossa casuística.

História de toxicoddependência foi apurada apenas em 4 (4,0%) dos 101 casos, embora, hoje em dia, nos países industrializados do mundo ocidental, onde o problema da droga assume proporções preocupantes, os toxicómanos sejam uma das mais importantes fontes da HB.

É admissível que em alguns dos casos em que não foi conhecida a origem do contágio, possa estar implicada esta causa, tanto mais que nem sempre é possível obter do doente a confissão do uso ilícito de drogas.

Em 6 (5,9%) dos doentes a doença foi considerada como resultado de actividade profissional. Este aspecto da HB será comentado com maior pormenor no sub-capítulo "Grupos de Alto Risco".

Importa ainda referir que 45 (44,6%) dos doentes com HB estudados não tinham condições de higiene habitacional adequadas (Quadro XXVI), o que poderá ter facilitado o contágio íntimo, já que o baixo nível sócio-higiênico favorece a disseminação da infecção.

No entanto, apenas em 7 (6,9%) dos casos se apurou a existência de convívio com doentes ictericos; em 2 desses casos o convívio ocorreu no âmbito familiar.

Em nossa opinião, infecções inaparentes podem ter sido a fonte de contágio de muitos dos casos estudados.

Os aspectos expostos sobre a gravidade da endemia mundial da infecção pelo vírus da HB e sobre os factores que a condicionam, tornam compreensível a dificuldade da sua erradicação a médio prazo.

Qualquer programa de Saúde Pública, que tenha por objectivo o domínio da endemia, e que apenas poderá resultar se efectuado à escala mundial, terá como obstáculo a existência do importante reservatório humano que os cerca de 200 milhões de portadores do HBs Ag constituem (Sobeslavsky, 1978; Alter, 1980).

A diferente incidência regional dos portadores, com marcado predomínio nas áreas do Terceiro Mundo, a íntima relação da endemia com o baixo nível sócio-económico, cultural e sanitário das populações, os condicionalismos de índole variada, como costumes e hábitos de vida, quer das sociedades primitivas, quer das sociedades modernas, são outros pontos fundamentais que mostram as grandes dificuldades a ultrapassar.

A utilização da actual vacina da HB poderá contribuir para a redução da endemia. No entanto, a limitada disponibilidade de produção e o elevado custo necessário, dificultam a sua utilização em larga escala.

A produção de vacinas da segunda geração, a partir da cultura do vírus ou da síntese de polipeptídeos imunogénicos (McCollum e Zuckerman, 1981), tornando mais fácil e menos onerosa a produção de grandes quantidades da vacina, é objectivo que a breve prazo deverá ser alcançado e que poderá permitir o seu emprego generalizado na prevenção desta endemia mundial, cujas consequências, como é sabido, ultrapassam em muito a fase aguda da infecção.

A nível nacional, uma actuação no intuito de reduzir a endemia verificada no presente estudo, terá de atender, também, a todos os pontos que permitam interromper a cadeia da infecção.

Entre eles, a obrigatoriedade de qualquer serviço de hemoterapia, hospitalar ou privado, seleccionar os seus hemodadores com o apoio de métodos de pesquisa do HBs Ag de grande sensibilidade é medida pontual que urgentemente se impõe legislar e que contribuiria para o decréscimo da hepatite pós-transfusional. No momento actual do conhecimento médico, não é admissível o que entre nós ainda se verifica, situação bem diferente da que sucede nos países ocidentais.

A utilização a nível hospitalar, ou em qualquer local de prestação de cuidados de saúde, de material irrecuperável nas terapêuticas parentéricas, é também norma que urge fazer cumprir.

Torna-se de igual modo necessário estabelecer regras estritas de higiene a serem seguidas nas Unidades de Hemodiálise e nos serviços hospitalares ou outros locais em que seja grande o risco de contágio.

A melhoria das condições de vida da população portuguesa, a educação sanitária, o recurso a cuidados de saúde adequados, a luta contra a toxicodpendência e contra a promiscuidade sexual são também factores não menos

importantes a ter em linha de conta, embora a sua resolução não possa ser conseguida por simples regulamentação.

A indicação prioritária da vacinação será, entre nós, a protecção dos grupos considerados de maior risco, quer pela sua actividade laboral – profissionais de saúde com determinadas especialidades –, quer por exposição íntima ou repetida ao contágio – particularmente cônjuges e outros conviventes íntimos com portadores do vírus da HB, hemodialisados crónicos e toxicodependentes.

Um aspecto a ser ainda focado é o da integração social do portador crónico do HBs Ag. Sem minimizar a importância clínica e epidemiológica de que essa situação se reveste, e que foi já discutida, o portador crónico requer ponderada avaliação das repercussões familiares, profissionais e sociais que o seu estado pode acarretar. Assim, se poderão atenuar eventuais prejuízos morais e económicos e evitar que o portador crónico do HBs Ag seja segregado como o leproso na Idade Média.

3 – Epidemiologia da Hepatite não-A, não-B.

Foi durante muito tempo aceite que as hepatites pós-transfusionais eram apenas provocadas pelo vírus da HB. A descoberta dos marcadores específicos desta infecção permitiu mostrar, no entanto, que muitas dessas hepatites deveriam ter diferente etiologia, já que se caracterizavam pela ausência de marcadores serológicos da HB.

Por seu lado, a introdução de métodos laboratoriais de pesquisa do HBs Ag, cada vez de maior sensibilidade, no rastreio dos hemodadores, embora tivesse reduzido sensivelmente a incidência das hepatites pós-transfusionais, não conseguiu, contudo, a sua eliminação, facto que reforçou a suspeita da responsabilidade de outros agentes, além do vírus da HB.

Quando anos mais tarde se passou a dispor de estudo serológico específico para a comprovação do diagnóstico da HA, foi então possível verificar que, na realidade, nem todas as hepatites víricas eram causadas pelos vírus da HA ou da HB, únicas etiologias até então conhecidas. Surgiu assim, um terceiro tipo de Hepatite Vírica, designado como HNANB, já que o seu diagnóstico era, e ainda é, fundamentalmente baseado na exclusão da HA e da HB, além de outras causas também sabidas poder provocar lesão hepática aguda, particularmente o vírus citomegálico, o vírus Epstein-Barr e substâncias com toxicidade hepática.

Os primeiros trabalhos sobre a existência de um outro tipo de hepatite pós-transfusional que não a HB, foram publicados por Alter e colab. (1972), Prince e colab. (1974) e Feinstone e colab. (1975), todos eles referindo casos de hepatite vírica de tipo não-B, após transfusão de sangue HBs Ag negativo.

Estudos ulteriores permitiram destrinçar dois tipos de HNANB pós-transfusional: um de curta incubação, cerca de 2 semanas, e caracterizado ainda por elevação monofásica da alanino-aminotransferase (ALAT) sérica, e outro com maior período de incubação, entre 5 e 14 semanas, elevação bifásica da ALAT sérica e mais longa duração da doença (Aach e colab., 1978; Tateda e colab., 1979).

A eventualidade da existência de mais do que um agente NANB foi posteriormente comprovada, no chimpanzé, pela inoculação de soro ou de plasma

de doentes com HNANB ou de hemodadores responsáveis por hepatite pós-transfusional NANB (Alter e colab., 1978; Tabor e colab., 1978). Essas experiências permitiram mostrar a existência de dois vírus NANB: um responsável por uma hepatite de curta incubação e outro por uma de longa incubação, em concordância com o que tinha sido verificado no homem. Após a inoculação no animal, a infecção podia ser retransmitida por via parentérica a outros chimpanzés.

A importância dessa nova etiologia NANB foi assumindo cada vez maior realce, embora a inexistência de marcadores específicos e a circunstância de frequentemente a doença evoluir de modo anictérico ou subclínico, prejudicassem de modo notório o conhecimento da sua real incidência (Aach e colab., 1978; Barcena e colab., 1982). De facto, nessas formas silenciosas que, não obstante, podem também evoluir para a cronicidade, apenas a determinação seriada da ALAT sérica possibilita a comprovação da hepatite.

Conquanto a hepatite pós-transfusional tivesse diminuído pela melhor selecção dos hemodadores, a sua incidência nos Estados Unidos ocorre ainda em cerca de 10% dos doentes transfundidos, sendo a quase totalidade de tipo NANB (Alter e colab., 1975; Seef e colab., 1978).

Como sucede com a HB, a utilização de hemodadores remunerados favorece maior risco de HNANB pós-transfusional (Alter e colab., 1975).

Além da transmissão veiculada pela transfusão de sangue ou de plasma, particularmente se de grande volume, observou-se, ainda, que alguns derivados do sangue, como o factor anti-hemofílico, o factor IX e o fibrinogénio, encerram em si elevado risco, como resultado da impossibilidade de esterilização adequada, por serem termolábeis, e desses produtos serem preparados a partir de plasma de grande número de dadores, geralmente remunerados, multiplicando desse modo a probabilidade de contaminação pelos vírus NANB (Craske e colab., 1978; Wyke e colab., 1979; Tsiquaye e Zuckerman, 1979).

A possibilidade de contágio através desses factores de coagulação foi também comprovada pela inoculação no chimpanzé (Wyke e colab., 1979; Tsiquaye e Zuckerman, 1979).

De referir que, pelo contrário, os preparados comerciais de albumina ou de imunoglobulinas humanas parecem não estar sujeitos a esse risco, já que a sua esterilização pode ser apropriada (Zuckerman, 1980; Trepo e Lindberg, 1982).

A existência de dois tipos de vírus NANB, desprovidos de imunidade cruzada entre si e com os vírus da HA e da HB, permitiu compreender a possibilidade, pela primeira vez descrita em 1956, por Havens, de um doente ter vários episódios de hepatite aguda vírica. Também Mosley e colab., em 1977, dispondo já do diagnóstico da HA e da HB, chamaram a atenção para a eventualidade de indivíduos apresentarem, na sua história clínica, três e mais episódios de hepatite aguda vírica, todos com diferente etiologia.

O melhor conhecimento da doença permitiu verificar que, além da forma pós-transfusional, os vírus NANB eram também causa frequente de hepatite esporádica.

Embora com distribuição mundial, a incidência da HNANB varia conforme os países, sendo, contudo, no Japão onde é mais elevada, uma vez que é responsável

por 46% dos casos de hepatite aguda vírica no adulto (Kawahara, 1980). No capítulo de "Diagnóstico da Hepatite Aguda Vírica", e a propósito da análise da casuística hospitalar que estudamos, será focada a incidência da HNANB noutros países.

Verificou-se também, que, de igual modo ao que se regista com a HB, a HNANB tem maior incidência em determinados grupos, particularmente em toxicómanos, hemodialisados crónicos e hemofílicos, aspecto que desenvolveremos no subcapítulo "Grupos de Alto Risco".

Além da transmissão parentérica, quer por via transfusional, quer através de injectáveis ou de picada acidental, outras vias de contágio da HNANB tem sido consideradas. No entanto, algumas dessas vias não estão definitivamente aceites, como é o caso da via sexual (Trepo e Lindberg, 1982).

Tong e colab. (1981) chamaram a atenção para a transmissão vertical, ao estudarem doze grávidas com HNANB aguda, três no decorrer do segundo trimestre de gestação e nove no último trimestre. Enquanto os recém-nascidos, cujas mães tinham tido a hepatite no segundo trimestre, não apresentavam alterações clínicas ou laboratoriais, seis dos nove recém-nascidos, cujas mães tinham tido a hepatite nos últimos meses de gestação, apresentavam ligeira elevação da ALAT sérica, embora sem qualquer manifestação clínica; as alterações persistiram em dois desses recém-nascidos até ao final do estudo, cuja duração média foi de 4,4 anos. A transmissão seria, pois, idêntica à que se verifica na HB.

No entanto, prevalece elevada a percentagem de casos em que não se apura a provável fonte de contágio, circunstância que ocorre em 30 a 50% dos casos de HNANB esporádica (Trepo e Lindberg, 1982), o que está em concordância com o verificado na nossa casuística hospitalar (Quadro XXV).

A descrição por Khuroo (1980) de uma epidemia de hepatite aguda vírica ocorrida no vale de Caxemira, entre Novembro de 1978 e Abril de 1979, permitiu presumir um terceiro tipo de HNANB que, contrariamente aos dois tipos até então conhecidos, se assemelha à HA: provável transmissão hídrica, com contágio fecal-oral, incubação média de duas semanas, variando entre 15 e 40 dias, quadro clínico sugestivo de HA e ausência de evolução para a cronicidade. Esse surto, que causou 275 casos de icterícia, incidiu particularmente em adolescentes e adultos de idade inferior a 40 anos. O estudo serológico, por métodos laboratoriais sensíveis, permitiu excluir quer o diagnóstico de HA, quer o de HB.

O relato dessa epidemia de HNANB, com provável transmissão hídrica, veio chamar a atenção para outros surtos anteriores, igualmente ocorridos na Índia, quando não era ainda possível o diagnóstico etiológico da hepatite aguda vírica.

Assim, durante anos foi aceite que a epidemia de hepatite aguda vírica ocorrida em Nova Deli, de Dezembro de 1955 a Janeiro de 1956, tivesse sido provocada pelo vírus da HA (Rapport de l'OMS, 1977). Essa epidemia, resultante da contaminação do sistema de abastecimento de água potável pelos esgotos públicos, afectou 68% da população local, tendo sido registados 29 300 casos com icterícia; a incidência etária predominante registou-se na terceira década de vida. Outras epidemias de provável transmissão hídrica puderam ser, também, observadas em outros locais do

sub-continentes indiano: uma entre 1975 e 1976, com 2572 casos ictericos, e outra entre 1978 e 1979, ambas sendo interpretadas como HA, embora alguns aspectos epidemiológicos, particularmente a incidência etária, fossem discordantes com o conhecimento de que a quase totalidade da população indiana adulta está imune contra a HA por infecção natural, ocorrida geralmente nos primeiros anos de vida (Wong e colab., 1980).

Wong e colab., nesse trabalho recentemente publicado, estudaram 69 pares de soros de doentes das três epidemias citadas, recolhidos na fase aguda e na convalescência da doença e conservados adequadamente. Puderam, assim, verificar que nenhum dos soros possuía anti-HA IgM, o que permite concluir que, em nenhum desses doentes, a hepatite aguda foi provocada pelo vírus da HA; acresce, ainda, que todos os soros estudados possuíam anti-HA IgG, testemunhando, assim, infecção anterior.

Este interessante trabalho permite presumir que a epidemia de Nova Deli e as duas outras citadas possam ter sido de tipo NANB.

Villarejos e colab. (1975) chamaram também a atenção para o facto da HNANB poder ter transmissão idêntica à da HA, a propósito de um estudo na Costa Rica, em que foram registados casos com tradução clínica e outros de feição subclínica.

A existência de um antigénio nas fezes de 15 de 21 doentes com HNANB, com excreção fecal intermitente (Seelig e colab., 1982), veio pela primeira vez comprovar a possibilidade de transmissão fecal da HNANB.

Assim, além dos dois tipos de vírus NANB de transmissão parentérica, haveria um terceiro tipo, com transmissão fecal-oral e feição epidémica.

O estudo epidemiológico dos 23 doentes da casuística hospitalar de Hepatite Aguda Virica que estudamos, em que foi presumido o diagnóstico de HNANB (Quadro XXV), mostrou que em 10 (43,5%) dos casos não foi conhecida a provável fonte de contágio.

Em 7 outros doentes (30,5%) foi referida a administração anterior de injectáveis, em 3 (13,0%) de transfusões de sangue e apenas em 1 (4,3%) se registou toxicodependência.

Nos restantes doentes (8,7%) apurou-se ter havido convívio com doentes com icterícia, cujo diagnóstico não pode ser precisado. Outros autores, como Villarejos e colab. (1975) e Weiland e colab. (1981), citaram também a possibilidade desta contaminação.

Outras casuísticas hospitalares, registadas em diversos países, mostram, de igual modo, ser frequente o desconhecimento da fonte de contágio, variando as percentagens entre 20% em Estocolmo (Weiland e colab., 1981), 25% em Los Angeles (Dienstag e colab., 1977), 28,8% em Gotemburgo (Norkrans, 1978), 37% em São Paulo (Koff e colab., 1982), 40% em Hanover (Muller e colab., 1978), 48% em Pádua (Bortolotti e colab., 1982) e 50% em Copenhague (Kryger e colab., 1980).

A frequência da HNANB pós-transfusional, verificada no nosso estudo (13,0%), pode considerar-se, também, idêntica às registadas na maioria das casuísticas citadas, com incidências entre 10,6% (Norkrans, 1978) e 17% (Koff e colab., 1982);

apenas nas casuísticas de Dienstag e colab. (1977) e de Bortolotti e colab. (1982), a causa transfusional atinge valores muito superiores, de 25,0% e de 30,0%, respectivamente.

Contrastando com a baixa frequência da toxicomania como fonte de contágio da HNANB verificada no nosso estudo – apenas 1 caso (4,4%) –, a maioria das casuísticas referidas apontam valores muito mais elevados: assim, Bortolotti e colab. (1982) registaram a frequência de 18,0% em Pádua, Dienstag e colab. (1977) 30% em Los Angeles e, nos países nórdicos, os valores variam entre 30,0% em Copenhague (Kryger e colab., 1980), 41,3% em Estocolmo (Weiland e colab., 1981) e 51,5% em Gotemburgo (Norkrans, 1978). A importância desta fonte de contágio é reflexo da gravidade que a toxicod dependência assume nesses países.

Como sucede com a HB, foi também verificada a existência de portadores crônicos dos vírus NANB, com persistência que se pode alongar por vários anos. A maior duração registada foi referida por Tabor e colab. (1980 a), que verificaram, por inoculação no chimpanzé, que um portador se mantinha, ainda, infectante após um período de seis anos.

Por outro lado, a incidência da HNANB pós-transfusional sugere que a situação de portador crônico NANB seja frequente, podendo em França ser 5 a 10 vezes superior à prevalência dos portadores do HBs Ag (Trepo, 1981).

Um outro aspecto preocupante é a possibilidade de evolução da HNANB para a cronicidade, que nas formas pós-transfusionais pode atingir percentagens superiores a 50% (Berman e colab., 1979; Trepo e Lindberg, 1982; Barcena e colab., 1982). Um estudo feito por Trepo (1981), em doentes com hepatite persistente, hepatite crônica activa e cirrose criptogenética, permitiu verificar que mais de metade dos casos tinham marcadores de HNANB, pesquisados por imunodifusão.

É ainda admissível uma eventual relação dos vírus NANB com o carcinoma hepático primário: Trepo (1982) teve oportunidade de observar 3 casos de carcinoma hepático primário em doentes com hepatite crônica activa NANB; em todos eles foi positiva a pesquisa de marcadores NANB no soro e no fígado, por imunodifusão e por imunofluorescência, sendo negativa a pesquisa de marcadores de HB.

Torna-se desnecessário sublinhar a urgente necessidade de se poder dispor de marcadores específicos que permitam o diagnóstico da infecção pelos vírus NANB. No momento presente, os marcadores existentes encontram-se, ainda, em fase de investigação, pelo que o seu uso não pode ser generalizado.

Não obstante, pode ser já hoje encarada a prevenção da HNANB pós-transfusional.

Uma das medidas aceites é a exclusão dos hemodadores remunerados, já que a sua utilização aumenta grandemente o risco de transmissão dos vírus NANB (Alter e colab., 1972; Seef e colab., 1977).

Também a eliminação dos hemodadores que tenham valores séricos da ALAT elevados é considerada medida de utilidade. Estudos realizados recentemente nos Estados Unidos, por Aach e colab. (1981) e por Alter e colab. (1981), permitiram verificar que a incidência da HNANB pós-transfusional é tanto maior quanto mais

elevados são os valores séricos da ALAT nos hemodadores. Nos trabalhos citados, a exclusão dos hemodadores com o valor de ALAT superior ao normal teria evitado a ocorrência de 30 a 40% das HNANB pós-transfusionais registadas.

A administração de gamaglobulina normal nas primeiras horas após a transfusão, e repetida quatro semanas depois, mostrou também diminuir o risco de HNANB (Seef e colab., 1977; Knodell e colab., 1977).

Esta circunstância permite, também, admitir que a infecção NANB seja relativamente frequente, já que a protecção obtida deverá resultar da presença de um teor suficiente de anticorpos específicos na gamaglobulina normal (Knodell e colab., 1977).

4. Epidemiologia da Hepatite Virica em grupos de alto risco

Estudos sobre a epidemiologia da Hepatite Virica permitiram evidenciar que determinados grupos populacionais tinham maior incidência da infecção e de portadores crónicos do que a população normal.

A circunstância de constituírem importante reservatório humano da doença dá especial relevo a esses grupos designados de alto risco.

A maior incidência resulta quer de acrescida e mais fácil exposição ao contágio, quer de maior possibilidade de persistência dos vírus, quer ainda da conjugação de ambos os factores.

Vários são os grupos em que tem sido verificada a existência dessa maior frequência. Assim podemos citar, entre outros:

- os grupos de baixo nível sócio-económico e higiénico, como tivemos já a oportunidade de referir;
- os doentes multitransfundidos ou submetidos a repetidas técnicas parentéricas;
- os toxicómanos, pela utilização frequente de injectáveis, sem adequada assepsia, e pelas condições deficientes que habitualmente os rodeiam;
- os profissionais cuja actividade implica contacto íntimo com doentes ou com produtos biológicos, particularmente sangue;
- os hemodialisados crónicos e os mongolóides internados, como consequência da grande exposição ao contágio e da presença de alterações imunitárias que favorecem a persistência do vírus da HB.

É, de resto, nesta infecção que os estudos da prevalência da Hepatite Virica nos grupos de alto risco têm particularmente incidido.

Contudo, nos últimos anos, começou também a verificar-se que a infecção pelos vírus NANB têm, de igual modo, maior prevalência nesses grupos, o que é compreensível, se se atender à similitude do contágio e à possibilidade de persistência destes agentes.

Por seu turno, também a infecção pelo vírus da HA, embora com epidemiologia fundamentalmente diferente, quer pelo tipo de transmissão dominante, quer pela inexistência de portadores crónicos, tem incidência mais elevada em alguns grupos populacionais.

O estudo que realizamos em quatro destes grupos – toxicómanos, doentes mentais internados, hemodialisados crónicos e pessoal das Unidades de Hemodiálise –, permitiu-nos verificar que, também em Portugal, estes grupos devem ser considerados de alto risco.

4.1 *Toxicómanos*

A elevada incidência da infecção pelo vírus da HB nos toxicómanos é fundamentalmente resultante do excessivo risco de contágio a que esses doentes estão permanentemente expostos. Com a utilização da via parentérica para o uso ilícito das drogas, o toxicómano contrai facilmente a infecção.

O emprego diário de injectáveis, geralmente por via endovenosa e com escassa ou nenhuma assepsia, condiciona risco de contágio ímpar. A circunstância dos toxicómanos constituírem um grupo habitualmente fechado, em que as condições de higiene são deficientes, mais permite a disseminação da infecção, com ponto de partida nos portadores do HBs Ag, cuja prevalência nesse grupo é dez a cem vezes superior à da população normal (Seef, 1975).

De referir, ainda, que outras práticas também habituais em círculos de toxicómanos, como a tatuagem e a promiscuidade sexual, favorecem de igual modo a contaminação.

Pode afirmar-se que o grupo estudado por nós estava praticamente saturado da infecção pelo vírus da HB, já que 49 (98%) dos 50 toxicómanos examinados possuíam marcadores séricos comprovativos de contágio anterior (Quadro XI).

Assim, 40 (80%) tinham anti-HBs e anti-HBc associados, 5 (10%) tinham HBs Ag, isolado ou associado ao anti-HBc, 3 (6%) tinham apenas anti-HBc e 1 (2%) apenas anti-HBs.

Dos 5 toxicómanos em que estava presente o HBs Ag, 1 foi considerado portador crónico assintomático: o conhecimento de que, nesse doente, a pesquisa tinha sido já positiva um ano antes e a normalidade do exame clínico e das aminotransferases séricas permitiram estabelecer o diagnóstico. Nos 4 outros toxicómanos, o HBs Ag encontrava-se associado ao anti-HBc; três deles tinham ainda o HBe Ag e 1 o anti-HBe. Esses quatro doentes tinham HB em plena fase aguda, comprovada pelo exame clínico e pela elevação das aminotransferases séricas superior a dez vezes o normal.

Um dos 3 portadores do anti-HBc isolado referiu ter tido hepatite aguda alguns meses antes, pelo que deveria encontrar-se no intervalo da resposta imunológica habitual, entre o desaparecimento do HBs Ag e o aparecimento do anti-HBs, período em que o anti-HBc é o único dos três marcadores encontrado no soro (Fig. 8); nos 2 restantes doentes não se apurou história de hepatite recente. A repetição da pesquisa dos marcadores, três meses após, não mostrou qualquer alteração do resultado inicial.

A presença simultânea do anti-HBc e do anti-HBs em 40 dos toxicómanos estudados traduz infecção anterior com evolução imunológica normal.

Como se verificou em 1 toxicómano, a resposta imunitária à infecção pelo vírus da HB pode, no entanto, ficar limitada ao aparecimento do anti-HBs.

O único toxicómano em que não foi encontrado qualquer indicador de infecção pelo vírus da HB, relatou injectar-se quotidianamente desde há mais de seis anos e sem precauções particulares. A não infecção deste indivíduo não tem, para nós, explicação fácil.

Diversos autores relatam, também, prevalências elevadas da infecção pelo vírus da HB em toxicómanos.

Assim, Seef e colab. (1975), num estudo que incidiu em 347 drogados, verificaram prevalências elevadas: 9,2% para o HBs Ag e 80% para o anti-HBs. Por seu lado, Szmunn e colab. (1978), num trabalho realizado em Nova Iorque e em 321 drogados, registaram uma prevalência global de 71%: 2,8% para o HBs Ag, 45,8% para o anti-HBs e o anti-HBc associados, 20,2% para o anti-HBc isolado e 2,2% para o anti-HBs isolado. Também um estudo que abrangeu 124 soldados americanos, em tratamento num Centro de Profilaxia da Droga no Vietname (Blanck e colab., 1979), mostrou valores igualmente elevados: 6,5% para o HBs Ag e 44,4% para o anti-HBs. Num trabalho efectuado na Alemanha Ocidental, por Arnold (1981), em 121 toxicómanos, a prevalência do HBs Ag foi de 9,9%, a do anti-HBs e do anti-HBc associados de 47,1% e a do anti-HBc isolado de 20,7%; em 27 (22,5%) dos drogados não foi encontrado qualquer marcador.

Recentemente, em Espanha, Saez e colab. (1981) estudaram 30 toxicodependentes, registando em todos a presença de um ou mais marcadores da infecção: o HBs Ag estava presente em 4 (13,3%), o anti-HBc associado ao anti-HBs em 24 (80,0%) e dos 2 restantes doentes, 1 possuía o anti-HBc e o outro o anti-HBs.

Os trabalhos referidos, além de serem no seu conjunto concordantes com o nosso estudo, apontam a elevada incidência desta infecção nos toxicómanos.

O aumento explosivo do número de toxicómanos registado nos países ocidentais após os anos cinquenta, com o consequente aumento do número de casos de hepatite, veio mudar, nas últimas décadas, o panorama epidemiológico da HB. Assim, a causa de contágio mais frequente da HB passou a ser, nesses países, a toxicodependência e a doença surgiu com incidência dominante em indivíduos novos do sexo masculino, onde o uso ilícito de drogas é mais habitual.

Um estudo efectuado nos Estados Unidos mostrou que a maioria dos casos de HB declarados em 1966 ocorreu em adultos de idade superior a 30 anos e com incidência idêntica em ambos os sexos; 55% desses casos foram pós-transfusionais. Seis anos mais tarde, em 1972, registaram-se marcadas alterações desses aspectos epidemiológicos: a HB surgiu com incidência predominante no sexo masculino e em indivíduos mais novos – 80% entre 15 e 24 anos de idade – e 70% dos casos ocorreram em toxicómanos (Seef, 1975).

Um outro estudo efectuado na Suécia, entre os anos de 1974 e de 1976 (Norkrans, 1978), e que abrangeu 298 doentes com HB, revelou que 67,4% dos doentes eram do sexo masculino e que em 48,0% dos casos foi referido o uso ilícito de drogas, enquanto apenas 4,4% foram pós-transfusionais.

Refira-se, no entanto, que a franca diminuição da HB pós-transfusional foi, por seu lado, devida a mais estrito rastreio dos hemodadores, com a introdução de métodos de pesquisa do HBs Ag dotados de grande sensibilidade.

Entre nós, o contágio devido à toxicod dependência não parece assumir no momento presente posição cimeira: como anteriormente assinalamos, apenas 4 (4,0%) dos 101 casos de HB da casuística hospitalar estudada, referiram ser toxicómanos (Quadro XXV).

Conquanto a hepatite vírica seja a infecção mais habitual nos toxicómanos, é, com frequência, anictérica ou subclínica e unicamente revelada pelo estudo imunológico (Seef, 1975). Verificamos, também, no nosso trabalho que, apenas 14 (34,1%) dos 41 portadores do anti-HBs, referiram ter tido icterícia ou hepatite clínica.

No entanto, mesmo inaparente, a infecção continua a ser importante fonte de contágio e passível de evolução para a cronicidade.

Durante algum tempo foi admitido que as drogas injectadas ou que impurezas contaminantes, consequência da preparação imprópria das substâncias a administrar, pudessem ser, também, responsáveis pela lesão hepática (Seef, 1975). No entanto, não foi comprovado que os produtos mais utilizados (opiáceos, cocaína, heroína, metadona, anfetamina e marijuana) tivessem marcada acção deletéria sobre o hepatócito (Seef, 1975; Jaffe, 1980).

A observação frequente nas áreas portais de infiltrados de eosinófilos e a deposição de sais de sílica ou de talco, no interior das células de Kupffer e dos macrófagos portais, apoia, contudo, a existência de uma reacção de hipersensibilidade às drogas ou às substâncias contaminantes (See, 1975).

Pode observar-se nos drogados persistência de valores elevados das aminotransferases séricas, muitas vezes acompanhada de alterações histológicas de hepatite crónica. A evolução para a cronicidade é, de resto, mais frequente nos toxicómanos do que nos indivíduos normais (Seef, 1975; Norkrans, 1978; Arnold, 1981).

Para o agravamento da evolução da hepatite pode, também, contribuir a circunstância de muitos drogados serem, também, alcooldependentes ou sofrerem de desnutrição (Saez e colab., 1981).

Embora a HB seja considerada a hepatite mais habitual nos toxicómanos, em grande parte por o diagnóstico poder ser comprovado pelo estudo serológico, as circunstâncias que rodeiam os drogados favorecem também a ocorrência de hepatites víricas com outra etiologia, especialmente NANB, cujo mecanismo de transmissão, como foi já referido, é na sua essência semelhante ao da HB.

É, assim, vulgar registar-se a existência de mais do que uma hepatite aguda na história clínica dos toxicómanos (See, 1975; Mosley e colab., 1977). Num estudo realizado em Gotemburgo (Norkrans, 1978), foram diagnosticadas 71 hepatites agudas que ocorreram em 33 toxicómanos durante um período de cinco anos.

Se o recurso ao estudo serológico permite comprovar a HA ou a HB, a presunção de hepatite aguda de tipo NANB num toxicómano deve ser cautelosa e antes de mais implica excluir uma agudização clínica ou laboratorial de um processo crónico, situação também frequente nestes doentes. A não disponibilidade de marcadores NANB agrava essa dificuldade.

Contudo, o conhecimento de que a agudização da hepatite crónica não se acompanha habitualmente de elevação tão marcada das aminotransferases séricas como na hepatite aguda e a existência de um longo intervalo de normalidade clínica e

laboratorial entre os surtos de hepatite, são elementos, que ajudam a estabelecer o diagnóstico.

Os vírus NANB são considerados, em alguns países, causa frequente de hepatite aguda nos toxicómanos, que constituem, assim, também um importante reservatório dos vírus NANB. De facto, como já foi referido, a percentagem de hepatites NANB, que tem como razão de contágio a toxicodependência, varia entre 18,0% (Bortolotti e colab., 1982) e 51,5% (Norkrans, 1978; Weiland e colab., 1981; Alter e colab., 1982).

Nos países com elevado nível sanitário, a HA tem também maior incidência nos toxicodependentes, consequência das deficientes condições higiénicas em que habitualmente vivem (Norkrans, 1978). Assim, as prevalências do anti-HA nos drogados são, nesses países, superiores às da população normal.

Como a população portuguesa adulta tem uma prevalência do anti-HA de cerca de 99% (ver pág. 29), não é praticamente viável verificar se, entre nós, é também maior a prevalência do anti-HA nos toxicómanos.

No grupo que estudamos, três dos toxicómanos devem ter tido provavelmente mais do que uma hepatite: um relatou três episódios de icterícia e os dois outros referiram dois episódios, todos com intervalos superiores a um ano e manifestações clínicas e alterações laboratoriais que permitiram presumir o diagnóstico de hepatite aguda.

Por sua vez, na casuística hospitalar que apresentamos, apenas em 1 (4,3%) dos 23 doentes em que foi presumido o diagnóstico de hepatite NANB (Quadro XXV) se apurou história de toxicodependência: de salientar que, embora essa doente se injectasse diariamente com heroína, desde há cerca de dois anos, não tinha sido ainda infectada pelo vírus da HB, pois não possuía qualquer desses marcadores*.

Um outro doente, incluído no grupo que rotulamos de hepatites não classificadas, por possuir o anti-HBc e o anti-HBs na fase aguda da doença, referiu também toxicodependência (Quadro XXV): muito provavelmente tratava-se de uma hepatite NANB num doente anteriormente infectado pelo vírus da HB.

Recentemente, um estudo europeu veio chamar a atenção para o papel que os toxicómanos poderiam representar na disseminação do agente delta (Raimondo e colab., 1982). Nesse trabalho são referidas prevalências séricas do antigénio e do anticorpo delta, em toxicómanos portadores do HBs Ag, entre 31% na Irlanda, 33% na Suíça, 44% na Dinamarca e 52 a 75% em vários centros do Norte da Itália e da Sardenha.

A importância da coexistência da infecção delta ressalta, ainda, de poder agravar a infecção pelo vírus da HB e de condicionar uma mais frequente evolução para a cronicidade (Rizetto e colab., 1979; Smedile e colab., 1982).

Os toxicómanos poderão ser, assim, não apenas um importante reservatório do vírus da HB, como ainda dos vírus NANB e do agente delta. Os riscos consequentes devem naturalmente ultrapassar os limites da comunidade que os drogados habitualmente constituem, para se estenderem a toda a população.

* Esta doente foi reinternada oito meses depois com HB.

4.2 Doentes mentais

Um outro grupo de alto risco por nós estudado foi o dos doentes mentais internados.

A presença de marcadores de infecção pelo vírus da HB em 51 (51,0%) dos 100 doentes mentais revela elevada endemia no grupo estudado: 2 doentes (2,0%) eram portadores do HBs Ag, 1 deles em associação com o anti-HBc, 10 (10,0%) eram portadores do anti-HBc isolado, 26 (26,0%) possuíam o anti-HBc e o anti-HBs e 13 (13,0%) tinham o anti-HBs isolado (Quadro XII).

A ausência de hábitos de higiene individual, frequente nos doentes do foro psiquiátrico, particularmente se se apresentam com marcada degradação mental, e as deficientes condições de internamento existentes no hospital em que foi feito o estudo, justificam a situação endêmica verificada. De salientar que esse hospital, de grande lotação, tinha instalações antigas e inadequadas e graves carências de pessoal.

A permanente exposição ao contágio faz com que o risco de infecção aumente com o tempo de hospitalização (Chaudhary e colab., 1977). No entanto, e apesar do tempo médio de internamento dos doentes estudados ser de 12 anos, tendo a maioria dos doentes mais de 5 anos de hospitalização, o estudo efectuado não evidenciou variações significativas das prevalências registadas em doentes com diferente tempo de internamento (Quadro XIII). Também a distribuição das prevalências etárias dos marcadores da infecção pelo vírus da HB não mostrou diferenças significativas.

Contudo, a prevalência dos marcadores da infecção pelo vírus da HB foi significativamente maior nos doentes oligofrénicos e no grupo que englobava diversos outros tipos de psicopatias do que nos esquizofrénicos. Enquanto a maior prevalência nos oligofrénicos é resultado do atraso mental que os caracteriza favorecer o contágio, a prevalência registada no grupo heterogéneo apenas poderá ser compreendida por abranger grande numero de doentes com marcada deterioração mental, que naturalmente se repercute no seu nível higiénico.

A presença do anti-HBs associado ao anti-HBc em 26 dos 51 doentes que possuíam marcadores, indica infecção anterior com evolução imunológica habitual. Treze outros tinham anti-HBs isolado, que, como atrás se referiu, pode ser o único marcador a prevalecer após a infecção.

Dez doentes possuíam apenas o anti-HBc e 2 o HBs Ag, isolado em 1 e associado ao anti-HBc no outro. Três meses após o estudo imunológico inicial, foi repetida nesses doentes a determinação dos marcadores, não se tendo verificado qualquer alteração. A falta de elementos de índole clínica e epidemiológica e de estudo funcional hepático, que não foi possível obter, dificulta-nos analisar o significado da presença desses marcadores nos 12 doentes referidos.

É, no entanto, admissível que o doente que possuía HBs Ag isolado fosse um portador crónico. No que se refere ao doente com HBs Ag e anti-HBc, não é possível destrinçar, por falta de elementos, se se tratava de um portador crónico assintomático do HBs Ag, se de um doente com hepatite aguda ou crónica.

Nos restantes 10 doentes, o anti-HBc isolado persistia três meses após a determinação inicial. Apenas a repetição mais tardia do estudo serológico efectuado ou a determinação do anti-HBc IgM poderiam ter permitido o esclarecimento do diagnóstico. Não foi possível a efectivação desse estudo.

A comparação das prevalências etárias do anti-HBs encontradas nos doentes mentais com as prevalências etárias correspondentes da população portuguesa mostrou que, apenas no grupo etário de idade igual ou superior a 50 anos, se registou nos doentes mentais prevalência significativamente mais elevada – 53,1% versus 31,3% (Quadro XV).

Desde há longo tempo que é conhecida a elevada incidência da infecção pelos vírus da HA e da HB em doentes mentais internados em grandes hospitais psiquiátricos.

Os estudos de Ward e colab. (1958) e de Krugman e colab. (1959; 1967) são demonstrativos dessa grande incidência. As experiências realizadas por esses autores na “Willowbrook State School”, no decurso das quais algumas dezenas de crianças foram inoculadas com os vírus da HA e da HB, apenas foram permitidas pela elevada probabilidade desses doentes virem a ser naturalmente infectados logo nos primeiros tempos após a hospitalização. O tipo de doentes – crianças com atraso mental –, a grande dimensão do hospício e as deficientes condições de internamento justificavam esse elevado risco de contágio.

No estudo multinacional de Sobeslavsky (1980) são de igual modo referidas prevalências mais elevadas do HBs Ag e do anti-HBs em doentes psiquiátricos do que na população normal.

Blumberg e colab., em 1967, chamaram a atenção para a alta incidência do então chamado antigénio Austrália em doentes hospitalizados com o síndrome de Down; nesse estudo, a prevalência do antigénio Austrália, determinada por imunodifusão, foi de 29.8%.

Outros trabalhos se seguiram, referindo prevalências elevadas do HBs Ag em doentes hospitalizados com esse síndrome, variando os valores entre 11% (Nordenfelt e colab., 1971) e 35% (Szmunness e colab., 1970).

A incidência de portadores do HBs Ag é maior nas crianças com síndrome de Down que foram hospitalizadas nos primeiros anos de vida (Szmunness e Prince, 1971; Szmunness e colab., 1972; Chaudhary e colab., 1977). Como foi anteriormente referido, o estado de portador crónico é mais frequente quando a infecção pelo vírus da HB ocorre na infância.

A justificação do facto dos mongolóides, particularmente as crianças, se tornarem muitas vezes portadores do HBs Ag, parece residir na presença de um defeito imunológico (Chaudhary e colab., 1977; Iwarson, 1981). No entanto, o facto desses doentes terem prevalências do HBs Ag pouco elevadas, quando dispõem de adequado nível higiénico, reforça a responsabilidade das condições de internamento na transmissão da infecção pelo vírus da HB.

Nenhum dos doentes por nós estudado era mongolóide. Essa circunstância poderá explicar a razão por que a prevalência do HBs Ag determinada no nosso estudo foi menor do que nas casuísticas citadas.

Como se referiu, a prevalência do anti-HBs é, também, mais elevada nos doentes mentais internados do que na população normal. Szmuness e colab. (1972), no estudo já citado, verificaram, ainda, prevalências do anti-HBs de 32% em mongolóides e de 52 a 63% em não-mongolóides. A explicação para a menor prevalência do anti-HBs nos mongolóides reside na deficiência imunológica que permite a persistência do vírus.

O aumento da prevalência do anti-HBs com o tempo de hospitalização foi evidenciado por Chaudhary e colab. (1977), que registaram prevalências do anti-HBs em deficientes mentais, não mongolóides, variando de 64%, nos doentes com menos de 5 anos de hospitalização, a 91% nos doentes com mais de 15 anos de internamento. Esta circunstância não foi por nós verificada.

A prevalência do anti-HBs nos doentes mentais estudados foi significativamente mais elevada no sexo masculino do que no sexo feminino (Quadro XIV), em oposição ao registado no trabalho de Szmuness e colab. (1972), em que essas prevalências foram idênticas.

Dois aspectos da epidemiologia da infecção pelo vírus da HB nos doentes mentais merecem ser ainda salientados.

Por um lado, a transmissão da infecção, que ocorre fundamentalmente por via não parentérica (Szmuness e colab., 1972), o que reforça a importância das condições de hospitalização. Por outro lado, também nestes doentes a infecção é frequentemente subclínica (Szmuness e Prince, 1971; Szmuness e colab., 1972).

A infecção pelo vírus da HA tem, de igual modo, maior incidência nos doentes mentais, consequência das condições de internamento a que habitualmente são submetidos: daí a descrição de vários surtos epidémicos em hospitais psiquiátricos (Sinha e colab., 1967; Matthew e colab., 1973).

Szmuness e colab. (1977 a) referiram, ainda, em doentes mentais, na sua maioria com idade inferior a 20 anos, uma prevalência do anti-HA de 75,1%, valor muito superior ao registado na população americana (Szmuness e colab., 1976).

Não efectuamos a determinação do anti-HA nos doentes mentais estudados, já que a prevalência existente na população portuguesa, de cerca de 99% no adulto, invalida na prática essa investigação.

A elevada incidência pelo vírus da HA e da HB nos doentes mentais internados acarreta ainda risco de contágio ao pessoal dessas instituições hospitalares. Assim, em diversos trabalhos, tem sido descrita a extensão de surtos epidémicos ao pessoal hospitalar, bem como maior prevalência dos marcadores séricos nesse pessoal do que na população normal (Ward e colab., 1978; Sinha e colab., 1967; Szmuness e Prince, 1971).

A melhoria das condições de hospitalização dos doentes mentais é pilar fundamental de todas as medidas tendentes à prevenção da infecção. Contudo, a vacinação contra a HB poderá contribuir para a protecção deste grupo de alto risco.

4.3 Unidades de Hemodiálise: hemodialisados e pessoal

A infecção pelo vírus da HB continua a ser o problema infeccioso mais preocupante com que se debatem as Unidades de Hemodiálise, com conseqüências que se reflectem não só nos doentes em tratamento, agravando a sua morbidade e mortalidade, como ainda no pessoal das Unidades, pelo elevado risco profissional a que se expõe.

É tão frequente a contaminação das Unidades de Hemodiálise que, em grande número de países, essa ocorrência, longe de ser excepção, quase se pode considerar como habitual.

A elevada frequência da infecção pelo vírus da HB nas Unidades de Hemodiálise, resultante de aí se verificarem condições propícias à transmissão e perpetuação da infecção, e a circunstância de se poder comprovar o seu diagnóstico etiológico explicam que seja sobre a HB que tenha incidido a grande maioria dos trabalhos realizados nesses departamentos hospitalares.

A primeira chamada de atenção para a ocorrência da hepatite vírica nas Unidades de Hemodiálise surgiu na segunda metade dos anos sessenta. Num estudo presente em 1967 à Associação Europeia de Diálise e Transplantação Renal (EDTA), e que abrangeu 480 doentes de 5 Unidades de diversos países, foram referidos 40 casos de HB em hemodialisados, 9 deles com evolução fatal, e 64 casos no pessoal, com 3 óbitos (Eastwood e colab., 1968).

Pela gravidade de que se revestiu, merece relevo o surto epidémico que assolou, entre 1969 e 1970, duas Unidades de Hemodiálise em Edimburgo, com a elevada mortalidade de 24% nos hemodialisados e de 31% no pessoal (Marmion e colab., 1982).

Embora a análise das causas favorecedoras da infecção nas Unidades de Hemodiálise tenha contribuído para a diminuição da sua incidência, a percentagem de Unidades infectadas permanece alta.

Assim, dados compilados pela EDTA, e relativos a 1978, referem que, na Europa, a infecção atinge ainda 22,4% dos doentes em diálise hospitalar e 11,8% dos doentes em diálise domiciliária (Matesanz e colab., 1980).

Também nos Estados Unidos, um estudo efectuado em 750 Unidades de Hemodiálise, em 1976, mostrou que em 36% das Unidades existia pelo menos um doente portador crónico do HBs Ag e que em 24% das Unidades, um ou mais elementos do pessoal eram também portadores crónicos (Favero e colab., 1981).

Três anos mais tarde, um trabalho de Szmuness (1979), abrangendo 21 grandes Unidades de Hemodiálise americanas, revelou que a prevalência do HBs Ag era de 12,3% nos hemodialisados e de 1,4% no pessoal, enquanto a prevalência do anti-HBs era, respectivamente, de 54,7% e de 40%.

Contrariamente ao que se verifica quando a infecção ocorre no pessoal das Unidades, a infecção nos hemodialisados é muitas vezes frustrada, anictérica, com elevação pouco marcada do valor sérico das aminotransferases ou unicamente revelada pelo estudo serológico específico (Pascual e colab., 1977; Grob, 1981). Refira-se, em concordância com o afirmado, que apenas 16 (38,1%) dos 42 hemodialisados estudados por nós, que possuíam marcadores séricos de infecção pelo vírus da HB, mencionaram história clínica de hepatite aguda.

No entanto, a ensombrar essa evolução aparentemente atenuada, os hemodialisados são frequentemente incapazes de eliminar o vírus, tornando-se portadores crônicos. A elevada prevalência do HBs Ag neles registada é bem reflexo dessa incapacidade.

A existência de uma marcada depressão da imunidade celular justifica fundamentalmente o diferente comportamento dos hemodialisados crônicos face à infecção pelo vírus da HB (Goldblum e Reed, 1980).

Se por um lado esta evolução para a cronicidade pode agravar o prognóstico, já reservado, dos hemodialisados, representa, por outro lado, marcado risco epidemiológico, que ultrapassa o espaço confinado da Unidade, para se repercutir na comunidade, já que estes doentes são geralmente tratados em regime ambulatorio.

Pode, assim, afirmar-se que os hemodialisados crônicos constituem um importante reservatório do vírus da HB.

As duas Unidades de Hemodiálise, abrangidas pelo nosso estudo durante um ano, encontravam-se altamente infectadas. Se, no início da investigação, apenas 9 (20,5%) dos 44 hemodialisados crônicos não possuíam marcadores de infecção pelo vírus da HB, decorrido um ano pode considerar-se que, praticamente, ambas as Unidades se encontravam saturadas da infecção, pois só 2 desses 9 doentes persistiam sem marcadores, enquanto os restantes 7 tinham sido contaminados durante esse período (Quadro XVI).

A prevalência do HBs Ag, isolado ou associado a outros marcadores, variou entre 31,8% no início e 38,6% no final do estudo. Estes valores devem ser considerados muito altos e reflectem não só o elevado grau de infecção existente nas Unidades estudadas, como ainda a frequência com que os hemodialisados se tornam portadores crônicos.

Num trabalho publicado em 1977 pela EDTA, e referente a diversos países europeus, a prevalência do HBs Ag nas Unidades de Hemodiálise variou entre valores inferiores a 5%, considerados baixos e registados na Inglaterra e nos países escandinavos, e superiores a 20%, prevalências consideradas elevadas e registadas na Áustria, na Bélgica e em França. Nesse relatório é referida para o nosso País a prevalência de 12,5% (Grob, 1981).

A circunstância de termos utilizado no nosso trabalho um método laboratorial de grande sensibilidade, contrariamente ao que acontece na maioria das Unidades de Hemodiálise portuguesas, leva-nos a admitir que as prevalências determinadas por nós devem traduzir com maior realidade a situação nacional.

Como temos salientado, a escolha dos métodos de pesquisa do HBs Ag é de fundamental importância. Assim, Szmuness e colab. (1974), num estudo efectuado em 15 Unidades de Hemodiálise americanas, verificaram que, em cerca de 24% dos hemodialisados, a presença do HBs Ag apenas foi comprovada pelo método radioimunológico, sendo negativa por imunodifusão. Alvarado e colab. (1978), num trabalho que incidiu também em hemodialisados, referiram que o método radioimunológico superou em 49% a electroimunodifusão, como método de determinação do HBs Ag.

Em 2 dos hemodialisados por nós estudados, foi registada a presença simultânea do HBs Ag e do anti-HBs, conjuntamente com o anti-HBc; a presença foi comprovada nas três determinações efectuadas no decorrer da investigação. Embora pouco frequente, essa simultaneidade tem sido encontrada quer em hemodialisados, quer em doentes com Hepatite B em fase aguda, como tivemos oportunidade de verificar na nossa casuística hospitalar (Quadro XIX). No trabalho já citado de Szmuness e colab. (1974), e que incidiu em 583 hemodialisados crónicos e em 451 elementos do pessoal das Unidades, foi registada a presença simultânea do HBs Ag e do anti-HBs em 26 (4,6%) dos hemodialisados e em 1 (0,2%) elemento do pessoal; nesse trabalho foi também utilizado o método radioimunológico.

Conquanto mais de metade (57,1%) dos hemodialisados infectados que estudamos, reflectissem evolução imunológica favorável, com presença do anti-HBs, isolado ou associado ao anti-HBc, verificou-se persistência da infecção em 42,9% dos doentes, de acordo com o que frequentemente se verifica nos hemodialisados crónicos.

O HBe Ag estava inicialmente presente em 9 dos 14 portadores do HBs Ag, o que corresponde à prevalência de 64,3%; 2 outros portadores possuíam o anti-HBe e nos 3 restantes doentes não foi encontrado qualquer dos marcadores "e". Na determinação realizada um ano depois, no final da investigação, o HBe Ag persistia em 7 (50,0%) dos 14 portadores estudados (Quadro XVII).

Prevalências elevadas do HBe Ag em hemodialisados crónicos foram, também, encontradas por outros autores, revelando assim o grau de infecciosidade destes doentes. Ribot e colab. (1979), Szmuness e colab. (1981) e Grob (1981) referem valores entre 60 e 95%.

Dos 7 hemodialisados que foram contaminados no decurso do nosso estudo, em 3 a infecção teve tradução clínica evidente, com aparecimento de um quadro agudo icterico; nos 4 restantes a infecção foi subclínica, comprovada apenas por elevação das aminotransferases séricas e pela presença dos marcadores víricos.

Em 3 dos 4 doentes, cuja infecção foi subclínica, registou-se persistência do HBs Ag e do anti-HBc, a revelar provável evolução para a cronicidade. Nos 3 doentes em que a infecção se traduziu por um quadro agudo icterico e num dos doentes com infecção subclínica, a evolução imunológica cursou para a cura, com desaparecimento do HBs Ag e sua substituição pelo respectivo anticorpo.

A observar-se o desaparecimento do HBs Ag, este ocorre nos primeiros meses após a infecção. Ribot e colab. (1979) verificaram que o desaparecimento do HBs Ag nos hemodialisados crónicos por eles estudados, e que tiveram evolução imunológica normal, sucedeu nos primeiros dez meses após a infecção. Todos os outros que não perderam o HBs Ag nesse período, tornaram-se portadores crónicos.

As prevalências encontradas nos médicos e nas enfermeiras das duas Unidades que estudamos (Quadro XVIII), mostram o elevado risco profissional a que se encontravam expostos, consequência desses departamentos hospitalares estarem altamente infectados.

A circunstância das prevalências serem menos elevadas nos médicos do que nas enfermeiras (54,5% versus 100%) reflecte, provavelmente não apenas maior exposição do pessoal de enfermagem na sua actividade profissional, como também menor conhecimento desse risco.

O único elemento do pessoal portador do HBs Ag era um médico, contaminado acidentalmente na Unidade e que se encontrava na fase aguda da doença; o HBs Ag estava associado ao HBe Ag e ao anti-HBc. Este caso de HB teve evolução clínica e imunológica favorável.

Apenas quatro (80%) dos 5 médicos e 4 (40%) das 10 enfermeiras, que possuíam marcadores da infecção pelo vírus da HB, referiram história de hepatite, apoiando, assim, o conhecimento de que a infecção é frequentemente inaparente.

A HB constitui risco profissional importante para o pessoal que trabalha nas Unidades, tanto mais elevado quanto maior for o grau de infecção aí existente. A melhoria das condições de hospitalização, verificada em diversos países europeus, permitiu reduzir, no pessoal das Unidades, a incidência da HB de 1 caso por cada 25 hemodialisados tratados, taxa registada em 1974, para um caso por cada 60 hemodialisados tratados, em 1978 (Grob, 1981).

A transmissão da infecção pelo vírus da HB nas Unidades de Hemodiálise não é ainda totalmente compreendida.

Exemplo evidente de infecção hospitalar cruzada, a penetração do agente na Unidade é fundamentalmente consequência da admissão de um doente infectado; ressalve-se, no entanto, a possibilidade de veiculação por transfusão de sangue ou derivados ou ainda por um elemento do pessoal previamente infectado.

As alterações imunológicas, que favorecem a infecção crónica do hemodialisado, vão propiciar a manutenção dum permanente reservatório no interior da Unidade.

O convívio entre os doentes, a contaminação dos dialisadores ou de outra aparelhagem, o emprego de agulhas ou de seringas infectadas, são os factores que mais facilitam a disseminação da infecção.

Pode de certo modo afirmar-se que, numa Unidade contaminada, o vírus da HB é ubíquo, passível de ser encontrado nos pontos mais diversos. Szmunn e colab. (1974) comprovaram a presença do HBs Ag na parte externa dos dialisadores, nos móveis existentes na Unidade, nos puxadores das portas, nas luvas e em vários outros locais, mesmo sem aparente conspurcação com sangue.

Embora a via parentérica seja a melhor conhecida, tem sido chamada a atenção para a importância que outras vias podem assumir na transmissão da infecção. Assim, tem sido admitido que o contágio possa também resultar da ingestão acidental de sangue ou da inoculação através da mucosa conjuntival ou das vias respiratórias (Almeida e colab., 1971).

A circunstância de apenas em 60% dos casos de contaminação do pessoal se conseguir apurar inoculação parentérica acidental no exercício da actividade permite salientar a importância que podem ter outras vias de contágio.

Apenas 3 (3,0%) dos 101 casos de HB, estudados na nossa casuística hospitalar, eram hemodialisados (Quadro XXV). Como se referiu, um desses doentes conta-

minou provavelmente a esposa, único caso de transmissão conjugal registado na nossa casuística.

Sendo o tratamento dos hemodialisados crónicos habitualmente efectuado em regime ambulatorio, torna-se facilmente compreensível que a infecção se possa disseminar para além dos limites da Unidade. Assim, os conviventes dos hemodialisados infectados têm, frequentemente, maior incidência da infecção.

Szmunn e colab., no estudo já citado (1974), referem que 61% dos conviventes dos hemodialisados infectados tinham tido hepatite clínica ou possuíam marcadores séricos da infecção – HBs Ag ou anti-HBs. Também, durante um surto de HB registado numa Unidade de Hemodiálise em Gerona (Espanha), foram contaminados 10 (27%) dos 37 conviventes íntimos dos hemodialisados infectados: em 3 a infecção traduziu-se pelo aparecimento de icterícia, sendo subclínica e apenas comprovada pela conversão sérica específica nos 7 restantes (Pascual e colab., 1977). Mais recentemente, Coughlin e colab. (1980) relataram 4 casos de hepatite, um dos quais com evolução fatal, nas esposas de hemodialisados portadores crónicos do HBs Ag. A marcar maior grau de infectiosidade, 3 desses 4 portadores tinham também HBe Ag.

Conquanto não tivéssemos tido a possibilidade de realizar um estudo similar, merece ser sublinhada a importância de que se reveste esta transmissão, que obviamente ultrapassa os limites da Unidade.

A infecção pelos vírus NANB tem também maior incidência nas Unidades de Hemodiálise.

Com epidemiologia fundamentalmente idêntica à da infecção pelo vírus da HB – transmissão predominantemente parentérica e existência de portadores crónicos –, é compreensível que as condições existentes nas Unidades de Hemodiálise possam de igual modo favorecer a transmissão dos vírus NANB.

Contudo, a não disponibilidade de marcadores séricos específicos tem prejudicado a correcta avaliação desta incidência. A circunstância dos hemodialisados serem frequentemente portadores crónicos de um ou de mais marcadores da infecção pelo vírus da HB, como comprovamos, também mais dificulta o diagnóstico da infecção NANB.

O estudo retrospectivo de dois surtos de hepatite aguda ocorridos nos finais da década de sessenta, numa Unidade de Hemodiálise em Londres, com revisão das amostras dos soros, oportunamente colhidas e conservadas por congelação, permitiu presumir o diagnóstico de HNANB em 29 de 68 hemodialisados em tratamento. Em 15 desses 29 doentes foi verificado que os valores séricos das aminotransferases persistiram elevados; a biopsia hepática, realizada em 8 destes doentes, revelou em 7 presença de alterações hepáticas: 3 tinham hepatite crónica activa, 2 hepatite crónica persistente e 2 hepatite inespecífica (Galbraith e colab., 1975 e 1979).

Marmion e colab. (1982), num estudo sobre o surto já referido, ocorrido em Edimburgo entre 1969 e 1970, admitem que a elevada mortalidade registada possa ter sido consequência de infecção conjunta pelos vírus da HB e da HNANB em alguns dos casos.

Também na Unidade de Hemodiálise de Gerona, já citada, ocorreu um surto de HNANB, que atingiu 8 dos 16 hemodialisados e 2 dos 11 elementos do pessoal da Unidade. Enquanto nos hemodialisados a hepatite foi anictérica e atenuada, nos 2 elementos do pessoal infectados a doença revestiu-se de feição aguda e icterica, não obstante evolução clínica favorável. A circunstância de algum tempo depois ter ocorrido nessa Unidade um surto de HB, que atingiu doentes que tinham sido infectados no primeiro surto, mais reforça a presunção deste surto ter sido de responsabilidade NANB (Pascual e colab., 1977).

A salientar a frequência desta infecção nas Unidades de Hemodiálise, refira-se que, durante o ano de 1979, 4 a 20% das Unidades existentes em diversos países europeus informaram terem tido 10 ou mais casos de HNANB (Marmion e colab., 1982).

Em contraste com o que se verifica com a infecção pelos vírus da HB e da HNANB, a infecção pelo vírus da HA não tem maior incidência nas Unidades de Hemodiálise. O tipo de transmissão fecal-oral desta infecção, a inexistência de portadores crônicos e as condições inerentes à hemodiálise explicam esse diferente comportamento epidemiológico.

Szmaness e colab. (1977 b), num estudo que incidiu em 15 Unidades de Hemodiálise americanas, verificaram que a prevalência da infecção pelo vírus da HA nos hemodialisados e no pessoal das Unidades é idêntica à da população.

Outras etiologias víricas podem ocasionalmente ser responsáveis pelo aparecimento de hepatite aguda numa Unidade de Hemodiálise.

Corey e colab. (1975) relataram um surto de Mononucleose Infecciosa que atingiu 11 de 40 hemodialisados em tratamento numa Unidade; embora anictérica, verificou-se hepatite aguda em 10 dos 11 hemodialisados infectados.

O vírus citomegálico pode, também, infectar uma Unidade de Hemodiálise, não obstante não ter sido comprovada a sua transmissão entre os doentes; a contaminação é transfusional (Tolkoff-Rubin e colab., 1978).

Refira-se ainda que os hemodialisados crônicos podem apresentar elevação transitória ou persistente das aminotransferases séricas, sem evidência de hepatite vírica. Com aspectos histológicos inespecíficos, estas alterações têm interpretação patogênica pouco clara, podendo resultar quer de graves alterações metabólicas, quer de causa iatrogênica (Bergman e colab., 1972).

Como se compreende, o conhecimento desta eventualidade mais dificulta o diagnóstico da HNANB nos hemodialisados.

A elevada incidência da hepatite vírica nas Unidades de Hemodiálise levou necessariamente à tomada de medidas que pudessem conduzir à sua erradicação.

Conhecidas as razões que favorecem a transmissão e perpetuação da infecção, tornou-se possível definir normas de prevenção hospitalar, unanimemente aceites e que deverão ser estritamente seguidas, mesmo que a Unidade permaneça não contaminada.

Constituem prioridade fundamental todas as medidas que possam impedir ou dificultar a penetração e disseminação da infecção na Unidade.

Assim, o rastreio dos candidatos à hemodiálise ou a exercer actividade profissional na Unidade permitirá conhecer os indivíduos infectados; o rastreio deverá englobar os diversos marcadores séricos da HB e não apenas o HBs Ag. Desnecessário se torna sublinhar, uma vez mais, a importância da escolha do método laboratorial a utilizar na pesquisa dos marcadores.

O estudo dos marcadores nos doentes e no pessoal deverá ser repetido mensalmente e acompanhado de determinação das aminotransferases séricas. Nos indivíduos em que tenha sido confirmada a presença do anti-HBs será dispensada a pesquisa periódica dos marcadores. Deste modo se conhecerá regularmente a situação existente na Unidade e poder-se-á diagnosticar, com relativa precocidade, qualquer caso que eventualmente surja.

Os doentes infectados deverão ser hemodialisados em local estritamente separado dos restantes doentes, se possível numa Unidade diferente, com pessoal privativo e imunizado – portador do anti-HBs –, quer por infecção anterior, quer por vacinação. De realçar que o isolamento dos doentes infectados é medida fundamental na prevenção da infecção.

O encaminhamento dos doentes contaminados para a diálise domiciliária, quebrando desse modo a cadeia de transmissão, poderá ter utilidade nas situações em que se verifiquem dificuldades na separação hospitalar dos hemodialisados. Como se citou anteriormente, nos doentes em diálise domiciliária é menor a prevalência do HBs Ag (Matesanz e colab., 1980).

Sabido que o sangue ou seus derivados podem ser, também, veículo de penetração do agente, não apenas deverá ser rigorosa a selecção dos hemodadores, como ainda se deverá reduzir a sua prescrição.

A educação sanitária dos hemodialisados e do pessoal da Unidade, o cumprimento de regras de higiene, como proibição de fumar e de ingerir alimentos nos locais de diálise, a utilização de vestuário de protecção adequado, a disponibilidade de material individual para cada doente, a eliminação e esterilização dos excreta e dos resíduos, são outras das medidas que cumpre seguir rigorosamente.

Cada doente deverá ser hemodialisado com o mesmo aparelho, atenuando-se assim o risco de infecção. De atender ainda à necessidade dos dialisadores se manterem sem defeito de funcionamento: a possibilidade de refluxo do sangue para o aparelho, por avaria mecânica, aumenta o risco de contaminação.

O cumprimento estrito de todas estas medidas permitiu, na Inglaterra, que a infecção fosse quase totalmente erradicada das Unidades de Hemodiálise. Assim, em 1970, a prevalência do HBs Ag em 43 Unidades inglesas era de 4,9% nos hemodialisados e de 1,3% no pessoal, enquanto em 1972, após passar a ser norma o cumprimento rigoroso das regras hospitalares apontadas, a prevalência do HBs Ag baixou, respectivamente, para 1,4% e 0,4% (Polakoff e colab., 1974).

Num trabalho de Najem e colab. (1981) é avaliado o contributo dado pelas várias medidas aceites como úteis. Enquanto as normas de higiene diminuem a prevalência do HBs Ag nas Unidades de Hemodiálise em 35%, o tratamento dos doentes

infectados em Unidades separadas reduz em 50%; a conjugação de ambas as medidas permite baixar a incidência da infecção em 68%.

O contraste, registado em 1979, entre a percentagem de Unidades infectadas em França, onde atingiu o elevado valor de 76%, e a verificada na Inglaterra e na Suécia, onde apenas 4% das Unidades se encontravam contaminadas, reflecte fundamentalmente uma actuação firme e persistente dos serviços hospitalares desses dois países (Marmion e colab., 1982).

Embora todas essas medidas tenham sido inicialmente destinadas à prevenção da infecção pelo vírus da HB, o seu benefício ultrapassa esse âmbito para ter total cabimento na prevenção da infecção pelos vírus NANB.

Resta-nos focar o interesse da imunização activa e passiva na prevenção contra a infecção pelo vírus da HB nestes departamentos hospitalares.

Conquanto não sendo solução adequada para a erradicação da infecção nas Unidades de Hemodiálise, a imunização passiva, pela administração de imunoglobulina humana com elevado teor de anti-HBs, poderá ter interesse, particularmente em situações pontuais: contaminação acidental no exercício da actividade profissional ou aparecimento de um doente infectado numa Unidade não contaminada (Kerr e colab., 1982).

O elevado custo, a limitação temporal da protecção e a eventualidade de reacções secundárias ao uso repetido são aspectos que diminuem o benefício do seu emprego.

Num trabalho recente, Szmuness e colab. (1982) apresentaram as conclusões de um ensaio duplamente cego, em que foi utilizada a vacina de produção americana, e que abrangeu o pessoal de 43 Unidades de Hemodiálise, num total de 865 elementos. Verificou-se protecção superior a 90%: enquanto a incidência da infecção foi de 9,9% no grupo placebo, no grupo vacinado foi apenas de 2,2%. De referir, ainda, que a infecção no grupo vacinado se limitou ao aparecimento do anti-HBc, registado só após ter surgido o anti-HBs induzido pela vacinação.

Resultados idênticos foram observados com a vacina de origem francesa num estudo, também duplamente cego, realizado em Unidades de Hemodiálise, e que incluiu 318 elementos do pessoal desses departamentos; foi verificado o aparecimento do anti-HBs em 94% dos indivíduos imunizados, não se tendo registado nenhum caso de infecção a partir do segundo mês após a administração da terceira dose (Crosnier e colab., 1981).

Embora a vacinação não induza nos hemodialisados crónicos uma resposta humoral de grau idêntico, pela depressão imunitária existente, a sua utilização representa, no entanto, benefício de interesse.

Assim, num estudo americano efectuado por Stevens e colab. (1980 a), foi verificado que a imunização induziu a produção de anti-HBs em 80% dos hemodialisados, percentagem que se elevou para 89% após uma dose de reforço administrada seis meses mais tarde, taxa no entanto inferior à de 96% registada no pessoal das Unidades; observou-se, ainda, que a resposta imunológica e o teor sérico do anti-HBs eram menores nos doentes do sexo masculino.

Um outro estudo realizado com a vacina francesa em 138 hemodialisados crónicos (Crosnier e colab., 1981 a), mostrou menor resposta humoral, já que apenas 60% dos doentes se tornaram portadores do anti-HBs; a resposta foi, também, menor nos doentes do sexo masculino.

Esta diferente resposta humoral registada nos hemodialisados pode tornar aconselhável a alteração do esquema de vacinação habitualmente proposto, de modo a reforçar o poder imunogénico da vacina.

Com a discussão dos resultados do estudo que efectuamos nas duas Unidades de Hemodiálise, quisemos mostrar a importância da Hepatite Virica nesses departamentos hospitalares, quer como factor de agravamento dos hemodialisados, quer como fonte de contágio, com repercussão que ultrapassa o âmbito da Unidade.

Os hemodialisados constituem, pois, importante reservatório da infecção. Com um número que, entre nós, deve actualmente ultrapassar o milho — em 1979 estavam registados em Portugal 600 hemodialisados (Xavier, 1982) —, há que tomar medidas urgentes para uma prevenção eficaz. De realçar, por último, que a vacinação não é mais que uma arma a integrar num conjunto de medidas, em que as normas de higiene hospitalar continuam a ser pilar fundamental.

4.4. *Outros grupos de alto risco*

Outros grupos de alto risco desempenham também papel de relevo na epidemiologia da Hepatite Virica. Assim, não obstante esse estudo não ter sido incluído no nosso plano de trabalho, justifica-se a sua revisão.

4.4.1. *Pessoal hospitalar*

Embora o pessoal das Unidades de Hemodiálise, como acabamos de mostrar, tenha uma elevada incidência de Hepatite Virica, não é o único que, em consequência das suas funções, está exposto a um maior risco da infecção. O desempenho da actividade profissional em qualquer local em que se verifique convívio íntimo com doentes ou manuseamento de sangue acarreta, naturalmente, maior probabilidade de contágio.

Compreende-se, pois, que seja no pessoal hospitalar que fundamentalmente ocorra a Hepatite Virica como doença profissional. A importância de que se reveste este problema pode ser ainda sublinhada pelo facto da Hepatite Virica ser, também, a infecção nosocomial mais frequente nesse pessoal: de 1639 casos de doença profissional ocorrida em pessoal hospitalar na Alemanha Ocidental, 72% foram HB (Janzen e colab., 1978).

A incidência da infecção não tem, no entanto, a mesma expressão nos diversos departamentos hospitalares, variando o seu grau conforme a natureza do serviço e as condições de trabalho.

Assim, além das Unidades de Hemodiálise e das instituições que albergam deficientes mentais, já objecto de comentário, regista-se também maior incidência da infecção no pessoal que trabalha em Serviços de Hemoterapia, em laboratórios

clínicos, em Serviços Oncológicos, de Gastrenterologia e de Doenças Infecciosas. Os cirurgiões e os estomatologistas estão, de igual modo, expostos a um maior risco.

A circunstância da incidência da infecção num serviço hospitalar não ser idêntica nas várias actividades profissionais aí exercidas – médica, de enfermagem, laboratorial ou auxiliar – reflecte essencialmente diferente exposição ao contágio, no desempenho das tarefas inerentes a cada função. No entanto, também um melhor conhecimento do risco a que estão sujeitos e a consequente tomada das adequadas precauções, poderão contribuir para uma menor incidência da infecção nos médicos do que no pessoal de enfermagem, nos técnicos de análises ou no pessoal auxiliar.

O risco de hepatite no pessoal é 5 a 10 vezes superior ao registado na população (Denes e colab., 1978; Janzen e colab., 1978). A comprovar essa maior incidência, vários trabalhos têm mostrado maior prevalência sérica dos marcadores da infecção pelo vírus da HB no pessoal hospitalar.

Assim, um estudo realizado nos Estados Unidos, incidindo no pessoal de vários departamentos hospitalares, revelou uma prevalência sérica do anti-HBs de 16%, muito superior à registada na população normal comparada – 8,7% (Lewis e colab., 1973).

Um outro trabalho americano, que abrangeu apenas médicos e dentistas, mostrou que a soma das prevalências séricas do HBs Ag e do anti-HBs foi de 16% nos médicos, de 14,4% nos dentistas e apenas de 4,4% num grupo de primeiros hemodadores benévolos, usado como comparação; a prevalência dos marcadores foi, também, mais elevada nos indivíduos com actividade cirúrgica do que naqueles com actividade puramente médica: 22,4% versus 13,6%. Apenas 45% dos médicos e dos dentistas, que possuíam marcadores de infecção pelo vírus da HB, referiram história de hepatite (Smith e colab., 1976).

Também um inquérito epidemiológico a nível nacional, realizado em 1192 médicos americanos de várias especialidades, revelou uma prevalência do anti-HBs de 18,5%, muito superior à de 3,5% registada num grupo de primeiros hemodadores benévolos. As prevalências mais elevadas foram registadas em cirurgiões (28%) e em patologistas (27%). Dos médicos portadores do anti-HBs, apenas 31% relataram terem tido anteriormente hepatite (Denes e colab., 1978).

O maior risco de contágio observado nos Serviços Oncológicos é explicado por aí serem hospitalizados doentes com elevada prevalência do HBs Ag.

Wands e colab. (1974) estudaram os 91 elementos do pessoal de um serviço hospitalar do foro oncológico, em que a prevalência do HBs Ag nos doentes era de 19,5%. Foram registados 9 casos de HB no pessoal e em 11 outros elementos a infecção foi subclínica, apenas revelada pelo aparecimento do anti-HBs.

Um outro trabalho num serviço americano de Oncologia Pediátrica, com 188 doentes e um total de pessoal de 158 elementos, revelou que a soma das prevalências do HBs Ag e do anti-HBs era de 18% nos doentes e de 16% no pessoal. Verificaram-se, no entanto, diferentes prevalências dos marcadores nas várias actividades profissionais: 15,5% em enfermeiras, 21% nos técnicos do laboratório, 27% no pessoal de limpeza das enfermarias e 43% no pessoal encarregado do transporte das amostras de sangue e de outros produtos biológicos

para o laboratório; apenas 1 dos 3 médicos que aí exerciam funções possuía anti-HBs (Tabor e colab., 1978 a).

No estudo de Janzen e colab. (1978), que incidiu em todo o pessoal de um grande hospital de Hanover, incluindo pessoal administrativo, a soma das prevalências do HBs Ag e do anti-HBs foi de 14,6%: HBs Ag 2,9% e anti-HBs 11,7%. No entanto, nos grupos de maior risco, a prevalência conjunta dos dois marcadores variou entre 18,2% nos médicos, 20,1% nas enfermeiras e 26,3% no pessoal auxiliar de limpeza. Essa prevalência conjunta foi, ainda, de 24,4% nos departamentos cirúrgicos e de 13,3% nos departamentos não cirúrgicos.

A descrição de um surto de HB que atingiu 4 cirurgiões, contaminados acidentalmente durante uma intervenção abdominal num doente com HB, evidencia, também, o risco inerente a essa actividade profissional (Rosenberg e colab., 1973).

A utilização na cirurgia cardíaca de grandes quantidades de sangue fresco, provenientes de múltiplos dadores, explica maior risco de infecção, quer pelo vírus da HB, quer pelos vírus NANB nesse ramo cirúrgico. A elevada prevalência de 42% do anti-HBs, registado por Denes e colab. (1978) em cirurgiões cárdio-torácicos americanos, muito superior às de outras especialidades cirúrgicas, comprova esse alto risco.

Os Serviços de Gastreenterologia, onde o estudo de doentes com hepatopatias é habitual, têm também maior risco de infecção pelo vírus da HB. Um trabalho efectuado por Carreño e colab. (1980 a), num Serviço de Gastreenterologia de Madrid, abrangendo também actividade cirúrgica, circunstância que mais agrava o risco, mostrou a existência de prevalências elevadas no pessoal médico, de enfermagem e auxiliar: a prevalência global do HBs Ag foi de 3,4% e a do anti-HBs de 34,5%; nesse estudo não foram discriminadas as prevalências referentes a cada actividade profissional. No grupo normal comparado, não foi encontrado nenhum portador do HBs Ag e a prevalência do anti-HBs foi apenas de 4,9%.

Parece-nos oportuno uma referência a um trabalho feito no âmbito do nosso projecto de investigação e que incidiu no pessoal de três departamentos hospitalares.

Assim, foi estudada a prevalência sérica dos marcadores da infecção pelo vírus da HB no pessoal do Serviço de Doenças Infecciosas, da Unidade de Gastreenterologia e do Serviço de Cirurgia Torácica do Hospital de S. João (Lecour e Tomé Ribeiro – observações não publicadas).

No Serviço de Doenças Infecciosas foram estudados 41 elementos do pessoal: 10 médicos, 23 enfermeiras e 8 empregadas. Apenas em 7 dos elementos foram encontrados marcadores: 3 enfermeiras e 1 empregada possuíam o anti-HBc e o anti-HBs e 3 outras enfermeiras tinham o anti-HBs isolado.

Na unidade de Gastreenterologia foram estudados 12 elementos do pessoal: 6 médicos, 3 enfermeiras e 3 empregadas. Registou-se a presença do anti-HBc e do anti-HBs apenas em 3 dos 6 médicos e numa das 3 enfermeiras.

Dos 10 cirurgiões cárdio-torácicos estudados, 4 possuíam o anti-HBc e o anti-HBs e 1 apenas o anti-HBc.

Enquanto se podem considerar baixas as prevalências determinadas no pessoal do Serviço de Doenças Infecciosas, não obstante serem aí hospitalizados doentes com HB na fase de maior risco de contágio, os resultados encontrados nos médicos da Unidade de Gastrenterologia e nos cirurgiões cardio-torácicos – prevalência de 50% – permitem admitir que a prevalência da infecção nestes dois grupos profissionais seja mais elevada do que na população normal.

Na nossa casuística hospitalar, 7 dos 300 casos de Hepatite Aguda Vírica foram considerados como doença profissional: 6 casos de HB e 1 de HA (Quadro XXV).

Como se referiu, os casos de HB ocorreram num cirurgião ortopedista, numa enfermeira, em três técnicos de análises clínicas e numa empregada de limpeza do Serviço de Urgência. O cirurgião referiu picada acidental durante uma intervenção num doente portador do HBs Ag, ocorrida seis semanas antes do início do quadro clínico, e os restantes 5 doentes relataram frequentes escoriações acidentais nas mãos, contaminadas com sangue, ou picadas com agulhas de seringas previamente utilizadas.

A HA verificou-se numa enfermeira do sector de Pediatria do Serviço de Doenças Infecciosas, em que foi realizado o estudo.

Refira-se, a propósito, que a legislação portuguesa actual considera como hepatite profissional todos os tipos de Hepatite Vírica, cuja contaminação possa ter resultado do exercício da actividade profissional, desde que haja manuseamento de sangue humano ou de produtos infectados (Decreto regulamentar 12/80). A alteração registada em relação à anterior legislação, em que apenas a HB era passível de ser considerada doença profissional, mostra uma compreensão correcta do problema.

Embora tenha sido apurada a provável porta de entrada da infecção em todos os 6 casos de HB de causa profissional que estudamos, nem sempre é possível esclarecer a circunstância em que a contaminação ocorreu. Pantelick e colab. (1981) não conseguiram precisar o contágio em 19 de 34 casos de HB registados no pessoal dum hospital americano, conquanto em todos esses doentes se verificasse manuseamento frequente de sangue ou de outros produtos biológicos.

Se a inoculação percutânea por uma picada acidental é muitas vezes notada, não pode deixar de se salientar que pequenas escoriações cutâneas, que habitualmente passam despercebidas, podem ser porta de entrada da infecção. O salpicar de sangue para a mucosa conjuntival ou a ingestão de sangue no decurso de uma pipetagem podem ser também veículo da infecção. Como o período de incubação da HB se pode prolongar por meses, fácil é que esses pequenos acidentes possam ficar olvidados.

O manuseamento de sangue contaminado no decurso das técnicas laboratoriais explica a maior incidência de Hepatite Vírica no pessoal dos laboratórios clínicos. De salientar que nos mais variados locais de um laboratório pode ser encontrado o HBs Ag, mesmo sem evidente conspurcação com sangue (Lauer e colab., 1978).

Como se referiu, tem sido também verificada maior prevalência de infecção pelo vírus da HB em dentistas como resultado da actividade profissional (Smith e

colab., 1976). Embora o contágio resulte fundamentalmente da conspurcação com sangue infectado durante o tratamento dentário, a presença do HBs Ag na saliva de portadores do vírus da HB poderá desempenhar papel neste tipo de contágio (Villarejos e colab., 1974).

Por outro lado têm sido referidos casos de HB causados por dentistas portadores do HBs Ag. Assim, Levin e colab. (1974) relataram um surto de 13 casos de HB provocados por um dentista. Um outro surto de 6 casos de HB, com origem idêntica, foi referido por Hadler e colab. (1981); a importância dos cuidados de assepsia pode ser sublinhada pelo facto desse dentista, portador do HBs Ag e do HBe Ag, após passar a usar luvas no exercício da sua actividade, não ter contagiado mais nenhum doente.

As limitações profissionais que este tipo de contágio pode acarretar foram recentemente referidas por Goodman e colab. (1982): um dentista americano, considerado responsável por ter transmitido HB aos seus doentes, passou a ser obrigado a trabalhar com luvas e máscara e apenas após prévio consentimento dos seus doentes.

Na casuística que estudamos, 6 (5,9%) dos 101 casos de HB (Quadro XXV) tiveram como provável fonte de contágio extracções dentárias. É nossa opinião que, nos casos apontados, a infecção deverá ter provavelmente resultado da utilização de material não convenientemente esterilizado.

Têm de igual modo sido relatados surtos de HB ocorridos em doentes hospitalizados por outras doenças, cuja contaminação foi atribuída a médicos ou a pessoal de enfermagem.

Um surto de HB, que atingiu 11 doentes hospitalizados, foi considerado ter sido provocado por uma enfermeira durante o período de incubação da sua doença (Garibaldi e colab., 1972). Mais recentemente, foi relatado, também, um surto de HB ocorrido em 8 de 153 doentes que tinham sido submetidas a intervenções de grande cirurgia ginecológica; a responsabilidade do surto foi imputada ao cirurgião, portador assintomático do HBs Ag e do HBe Ag (Report of a collaborative study by the Communicable Disease Surveillance Centre, 1980).

As normas de prevenção da Hepatite Virica no pessoal hospitalar são, nas suas linhas gerais, idênticas às propostas para a prevenção da infecção nas Unidades de Hemodiálise.

O perfeito conhecimento do risco a que o profissional se expõe e do modo de o atenuar, o cumprimento estrito das regras elementares de higiene hospitalar, a identificação dos doentes portadores e dos produtos biológicos contaminados, a utilização de vestuário protector adequado ao risco, particularmente luvas, a limpeza e desinfecção dos locais contaminados, a remoção dos resíduos, a esterilização do material infectado, a proibição de pipetagem oral, são algumas das regras que urge estabelecer (Snudman e colab., 1975). A existência de uma incidência não elevada de Hepatite Virica no pessoal das Unidades de Cuidados Intensivos poderá reflectir o alto nível de cuidados de protecção presente nesses departamentos hospitalares (Carreño e colab., 1980).

A pesquisa dos marcadores séricos da infecção pelo vírus da HB deverá ser, também, periodicamente efectuada no pessoal exposto a maior risco.

É neste pessoal hospitalar que a vacina da HB poderá ter uma das suas indicações prioritárias. Em casos pontuais de eventual risco de contaminação por acidente profissional, é justificada a prescrição de imunoglobulina humana com elevado teor de anti-HBs, administrada o mais precocemente possível (Kerr e colab., 1982).

O exemplo trágico da morte recente do Prof. Wewalka, hepatologista ilustre, algumas vezes citado neste trabalho, permite mostrar a importância das normas de prevenção: o Prof. Wewalka, que tinha um eczema crónico da mão, contaminou-se ao extrair sangue de uma doente com HB, sem a protecção adequada; três meses mais tarde falecia por HB (Miller, 1980).

4.4.2. Hemofílicos e multitransfundidos

A circunstância dos hemofílicos necessitarem da administração frequente dos factores VIII e IX no decurso da sua doença condiciona-lhes elevado risco de Hepatite Virica.

De referir na oportunidade, como citação de valor histórico, que a descoberta do HBs Ag se verificou pela reacção do soro de um aborígene australiano com o soro de um hemofílico multitransfundido (Blumberg e colab., 1965).

Os factores de coagulação utilizados no tratamento dos hemofílicos são obtidos a partir de grande número de hemodadores. Particularmente se o seu rastreio não é rigoroso e os dadores são remunerados, é grande a probabilidade de contaminação, tanto mais que não é possível uma adequada esterilização por os factores serem termolábeis.

Esse risco de contágio é não só para a infecção pelo vírus da HB, mas também, como foi já oportunamente referido, para os vírus NANB.

Um estudo de Kim e colab. (1980), que incidiu em 103 hemofílicos americanos, mostrou elevada prevalência de marcadores da infecção pelo vírus da HB: 12% era portadores do HBs Ag e 77% possuía o anti-HBs. Foi ainda observado que 51% dos hemofílicos apresentava valores persistentemente elevados da alanina-aminotransferase sérica e que, no decurso do estudo, 6% dos doentes contraíu HB e outros 6% HNANB.

Um outro trabalho recente, realizado em 243 hemofílicos australianos, revelou também maior incidência de Hepatite Virica: 2,9% eram portadores do HBs Ag, prevalência cerca de 30 a 40 vezes superior à da população australiana branca, e 63% tinham anti-HBs (Rickard e colab., 1982).

Durante o período em que foi feita a observação – quatro anos e meio – foram registados 13 casos (5,4%) de HB e 66 casos de HNANB (27,2%); 29 (43,9%) dos casos de HNANB tiveram evolução superior a seis meses.

De salientar, no trabalho dos autores australianos, que para a obtenção dos factores de coagulação apenas foram utilizados dadores benévolos e que o rastreio foi apoiado pelo método radioimunológico, o que explica a baixa incidência da infecção pelo vírus da HB registada no decurso do estudo; a maioria dos hemofílicos tinha sido contaminada anteriormente.

Vários surtos de HB e de HANB foram também registados em Inglaterra (Craske e colab., 1978; Wyke e colab., 1979; Tsiquaye e Zuckerman, 1979), após a administração de preparados comerciais de factores VIII e IX. De interesse referir que doze doentes tiveram HANB, seguida de HB, após serem injectados com um preparado comercial de factor VIII (Craske e colab., 1978).

Doentes submetidos a transfusões repetidas têm, também, maior incidência de Hepatite Virica, particularmente se o rastreio dos hemodadores não é rigoroso. Leucémicos e outros doentes oncológicos estão entre os de maior risco, já que a uma elevada exposição ao contágio, por transfusões repetidas, medicação parentérica e hospitalizações prolongadas, se junta a depressão imunitária inerente à doença e a terapêuticas com acção imunossupressora.

A prevalência do HBs Ag de 19,5%, referida por Wands e colab. (1974), em doentes internados num Serviço de Patologia Oncológica, é exemplo evidente das altas prevalências frequentemente registadas nesses doentes.

É oportuno referir os resultados de uma pesquisa do HBs Ag e do anti-HBs, efectuada no Laboratório de Radioisótopos da Faculdade de Medicina do Porto, num grupo de 49 doentes com Hemofilia ou com outras hemopatias e história de transfusões repetidas: 4 (8,2%) dos doentes eram portadores do HBs Ag, 39 (79,6%) tinham anti-HBs e apenas 6 (12,2%) não possuíam qualquer desses marcadores (Izolett Amaral, comunicação pessoal, 1982). Os valores registados, muito superiores aos que determinamos na população portuguesa, mais não representam do que mero indicativo da situação que deverá prevalecer entre nós, agravada pela circunstância da selecção dos hemodadores não ser habitualmente realizada com adequado apoio laboratorial.

A selecção dos hemodadores, como foi oportunamente referido, deverá incluir a pesquisa do HBs Ag por método sensível e a determinação da aminotransferase sérica. Estamos certos que essas duas regras permitirão diminuir a hepatite pós-transfusional, particularmente se acompanhada da exclusão dos dadores remunerados.

A pesquisa do anti-HBc nos hemodadores HBs Ag negativos concederia ainda maior segurança (Hoofnagle e colab., 1978); apenas o facto desta pesquisa onerar o custo do rastreio poderá justificar a sua não inclusão na rotina dos Serviços de Sangue.

4.4.3. Prostitutas e homossexuais masculinos

Como anteriormente foi referido, a infecção pelo vírus da HB é hoje, também, considerada doença de transmissão sexual. Em circunstâncias de grande promiscuidade esta transmissão assume a maior importância.

Assim, têm sido registadas prevalências elevadas da infecção pelo vírus da HB quer em prostitutas, quer particularmente em homossexuais masculinos.

Papaevangelou e colab. (1974), num estudo que abrangeu 293 prostitutas de Atenas, verificaram que, enquanto a prevalência do HBs Ag no grupo das prostitutas não foi significativamente superior à do grupo normal comparado — 4,4% versus 3,4% —, a prevalência do anti-HBs foi muito mais elevada no grupo das

prostitutas do que no grupo normal estudado – 56,7% versus 24,5% sendo significativa a diferença. A prevalência do anti-HBs foi tanto mais elevada quanto maior o número de anos de prática da prostituição, variando entre 37,9%, se menor que um ano, até 64,6%, quando superior a cinco anos.

Um trabalho similar de Frosner e colab. (1975), realizado na Alemanha e incidindo também em 258 prostitutas, forneceu idênticos resultados: enquanto a prevalência do anti-HBs foi de 31% no grupo das prostitutas, a prevalência nos indivíduos normais comparados foi apenas de 10%.

No único estudo efectuado entre nós, Santo Pinto e colab. (1982) determinaram em Lisboa a prevalência do HBs Ag num grupo de 311 prostitutas. O valor encontrado de 5,47% é francamente mais elevado do que o da população portuguesa normal do sexo feminino – 0,78% (Lecour e colab., 1981).

Ainda a favorecer a importância que a promiscuidade sexual tem na transmissão da infecção, estudos realizados em Clínicas de Doenças Venéreas permitiram verificar maior prevalência do HBs Ag e do anti-HBs em doentes com afecções venéreas do que na população normal (Fulford e colab., 1975).

Mas onde esse modo de contágio assume maior relevo é nos homossexuais masculinos. Os trabalhos realizados quer nos Estados Unidos, quer em países europeus, são concordantes em mostrar a elevada incidência da infecção nesses grupos. Szmunn e colab. (1975) determinaram nos Estados Unidos as prevalências do HBs Ag e do anti-HBs em homossexuais, sendo os resultados, respectivamente, de 4,3% e de 43,8%, muito superiores aos da população normal. Fulford e colab., no estudo já citado, efectuado em Londres em 1973, encontraram também em homossexuais prevalências muito mais elevadas do que as da população normal.

Idênticos resultados foram observados por Coutinho e colab. (1981), num trabalho que incidiu em homossexuais de Amsterdão: prevalências do HBs Ag de 6,3% e do anti-HBs de 60,4%, valores que de igual modo são muito superiores aos registados na população holandesa.

A elevada incidência com que a infecção pelo vírus da HB ocorre nos homossexuais masculinos motivou a sua utilização num grande estudo sobre a eficácia da vacina da HB: não apenas estão expostos a um grande risco de contágio, como ainda têm alta probabilidade de contraírem a infecção a curto prazo (Szmunn e colab., 1980).

Compreende-se, assim, o papel relevante que a promiscuidade sexual pode desempenhar na epidemiologia da infecção. Em alguns países ocidentais estes grupos chegam a ser considerados como um importante reservatório humano do vírus da HB.

Com a revisão feita sobre a Hepatite Vírica nos vários grupos de alto risco e do papel que desempenham como fonte de contágio, quisemos chamar a atenção para a importância de que esses grupos se revestem e para a necessidade de ser adoptado um conjunto de medidas, apontadas no seu essencial, e que a curto prazo poderá contribuir para a redução da incidência da Hepatite Vírica.

II – DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO DA HEPATITE AGUDA VÍRICA

O diagnóstico etiológico da Hepatite Aguda Vírica não pode ser formulado com segurança em bases clínicas ou epidemiológicas. As diferenças eventualmente existentes entre os vários tipos de Hepatite Aguda Vírica não permitem uma correlação certa com a etiologia, apenas possibilitando a mera presunção do agente causal.

Também as alterações analíticas habitualmente registadas na Hepatite Aguda Vírica não determinam a etiologia da doença, já que unicamente reflectem a natureza aguda da lesão e o grau de atingimento.

Embora a determinação da etiologia não condicione, no momento presente, mudança da atitude terapêutica, a circunstância dos vários tipos de hepatite poderem ter diferente evolução clínica justifica que se procure definir o diagnóstico etiológico. O seu conhecimento permite ainda a adopção das medidas preventivas adequadas.

A descoberta do antigénio Austrália por Blumberg e colab. (1965) tornou possível dispor-se de um marcador sérico que permitiu, pela primeira vez, caracterizar uma das hepatites víricas – a Hepatite B.

Com a introdução de técnicas laboratoriais de maior sensibilidade do que a técnica de imunodifusão, inicialmente utilizada para a pesquisa desse antigénio, e com a descoberta de outros marcadores da HB, o diagnóstico etiológico desta hepatite entrou na rotina hospitalar.

Esta possibilidade permitiu, assim, diferenciar a HB de um outro grupo designado por hepatites não B, que naturalmente abrangia a Hepatite A, já individualizada na época sob os aspectos epidemiológico e clínico.

No entanto, não era ainda possível o diagnóstico seguro da HA, pois a sua formulação, baseada apenas num critério de exclusão, era manifestamente insuficiente.

Com o isolamento do vírus da HA em 1973, por Feinstone e colab., e a posterior descoberta do respectivo anticorpo, ultrapassou-se um marco importante no conhecimento da Hepatite Aguda Vírica: dispunha-se finalmente de marcadores que permitiam diagnosticar quer a HA, quer a HB.

No entanto, logo se evidenciou a existência de um terceiro tipo de Hepatite Aguda Vírica, até então desconhecido e que se denominou Hepatite não-A, não-B. Esta designação reflecte não apenas os critérios de exclusão em que se apoia o seu diagnóstico, como ainda a indefinição dos seus limites.

Antes de se analisar a casuística hospitalar estudada, é oportuno rever os critérios de diagnóstico etiológico e o valor dos diversos marcadores víricos.

1. Diagnóstico da Hepatite A

O diagnóstico da HA é fundamentalmente apoiado no estudo serológico específico, já que a pesquisa do vírus tem limitações que impedem a sua utilização na prática clínica.

Como foi referido a propósito da epidemiologia da infecção pelo vírus da HA, a não existência de portadores crónicos faz com que o isolamento do vírus apenas se possa verificar na fase aguda da infecção.

O baixo teor sérico da viremia e a sua curta duração, ocorrendo na fase final do período de incubação e não persistindo para além dos primeiros dias após o início do quadro clínico (Dienstag, 1979), retiram utilidade à pesquisa do vírus no sangue.

Tem também escasso interesse para o diagnóstico a pesquisa do vírus nas fezes: embora a excreção fecal seja um pouco mais prolongada que a viremia, é nos últimos dias do período de incubação que se regista maior concentração, que declina logo que iniciado o quadro clínico (Fig. 7). De salientar, também, que

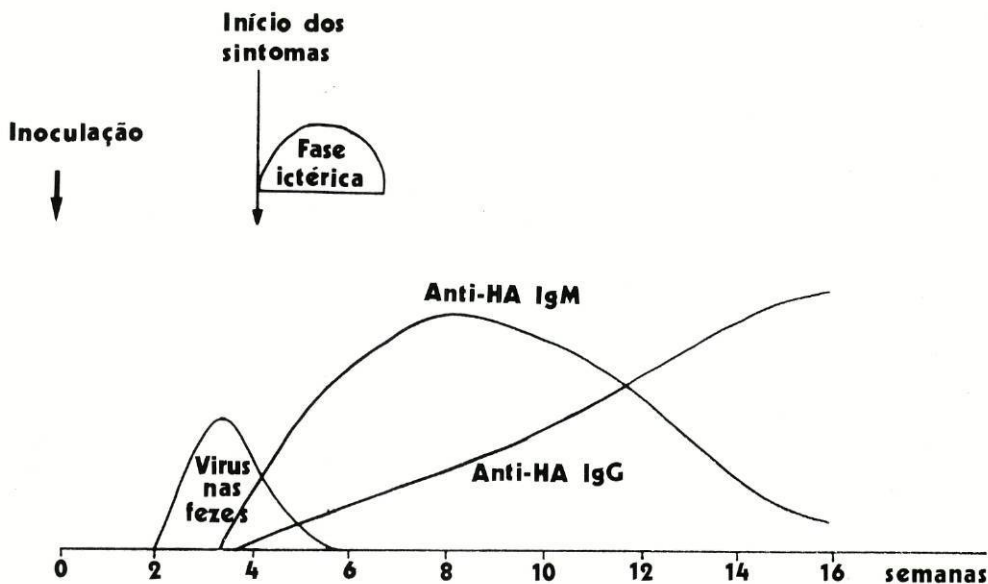


FIG. 7 - Evolução dos marcadores na infecção pelo vírus da Hepatite A

apenas 25% dos doentes excretam o vírus na segunda semana da doença e menos de 10% na terceira semana (Rakela e Mosley, 1977; Frosner e colab., 1980; McCollum e Zuckerman, 1981; Deinhardt e Gust, 1982).

Assim, se o achado do vírus da HA nas fezes é indicador seguro de infecção aguda, a sua ausência não exclue o diagnóstico.

A limitação temporal da pesquisa do vírus e as dificuldades técnicas inerentes, implicando necessariamente a disponibilidade de um laboratório de virologia, justificam que este método de estudo tenha fundamentalmente cabimento no âmbito da investigação e não na rotina de diagnóstico.

É, pois, no sentido da determinação sérica do anticorpo específico que se orienta o diagnóstico da HA.

A evolução imunológica da infecção mostra que o aparecimento do anti-HA é precoce, com rápida ascensão do seu título sérico (Dienstag, 1979; Frosner e

colab., 1980) (Fig. 7); após se manter durante alguns meses com níveis elevados, o título começa lentamente a declinar, persistindo por toda a vida, embora com baixa concentração.

De referir, a propósito, que todos os 38 indivíduos com idades entre 70 e 84 anos, incluídos no nosso estudo sobre a prevalência do anti-HA na população portuguesa, possuíam o marcador.

A persistência do anti-HA indica imunidade. No entanto, reinfecções ocasionais, no decorrer da vida, podem causar elevação transitória do título sérico do anti-HA, não acompanhada de qualquer manifestação clínica ou laboratorial (Frosner e colab., 1977).

Na fase aguda da infecção, os anticorpos são predominantemente da classe IgM, conquanto se possa verificar desde o início a presença de anticorpos da classe IgG.

Como se observa na Fig. 7, é rápida a subida do teor sérico do anti-HA IgM, que cedo alcança a sua concentração mais elevada. Após os primeiros meses de doença, o teor sérico do anti-HA IgM desce para níveis muito baixos, podendo, no entanto, persistir por mais de um ano (Deinhardt e Gust, 1982; Storch e colab., 1982).

A subida do título sérico do anti-HA IgG decorre menos abruptamente. Attingindo o seu acme, a concentração do anti-HA IgG mantém-se durante alguns meses, declinando depois muito lentamente (Fig. 7).

A pesquisa do anti-HA foi inicialmente feita por uma reacção de fixação de complemento (Provost e colab., 1975; Krugman e colab., 1975). A necessidade de utilização de maior quantidade de antigénio e a menor sensibilidade do método levaram ao seu abandono (Feinstone e colab., 1979).

Outros métodos laboratoriais utilizados foram a imunomicroscopia electrónica (Feinstone e colab., 1979) e a hemaglutinação por imunoaderência (Krugman e colab., 1975). Esta última técnica tem a característica de apenas ser positiva após as primeiras semanas de doença, possivelmente por não detectar anticorpos da classe IgM (Krugman e colab., 1975; Dienstag, 1979; Feinstone e colab., 1979).

Com a utilização das técnicas radioimunológica (Purcell e colab., 1976; Mathiesen e colab., 1978) e imunoenzimática (Mathiesen e colab., 1978; Duermeier e colab., 1978; Feinstone e colab., 1979), passou a dispôr-se de métodos de grande sensibilidade.

Todos estes métodos limitavam-se contudo a determinar o anti-HA total, não possibilitando a discriminação entre o anti-HA da classe IgM, marcador da fase aguda da infecção, e o anti-HA da classe IgG, marcador duradouro.

Embora um título sérico elevado do anti-HA total possa sugerir o diagnóstico, a sua determinação isolada não é, na realidade, suficiente, como tivemos possibilidade de verificar no nosso trabalho.

Assim, a pesquisa do anti-HA total efectuada nos primeiros 111 doentes da casuística hospitalar que estudamos, foi positiva em todos esses doentes, independentemente da etiologia da hepatite: 58 casos eram HA, 36 HB, 8 HNANB e 9 não foram classificadas. Se facilmente se compreende a positividade da reacção nos casos de HA, em pleno curso da fase aguda, a presença do anti-HA total nos restantes 53 casos de hepatite de outra etiologia é apenas reflexo da alta prevalência desse marcador na população portuguesa, tanto mais que a quase

totalidade desses doentes eram adultos, grupo etário em que, como referimos, cerca de 99% da população possui o anticorpo: a presença do anti-HA nesse grupo heterogéneo de hepatites não tem, pois, significado diagnóstico, mas traduz apenas imunidade por infecção anterior.

Deste modo, o diagnóstico da HA apoiava-se na demonstração da subida do título sérico do anticorpo: como sucede com o diagnóstico das afecções víricas, teria que se verificar uma subida igual ou superior a quatro vezes o título sérico inicial. Várias limitações se põem a este método de estudo. A circunstância de obrigar à utilização de duas amostras, a primeira recolhida precocemente e a segunda com intervalo superior a duas semanas, permite apenas o diagnóstico tardio da doença. Por outro lado, como a subida do título é rápida, se a amostra inicial não é colhida nos primeiros dias da doença, como muitas vezes sucede, não é possível observar uma subida significativa.

A necessidade de várias diluições para obter a titulação condicional, também, maior dificuldade de execução e, principalmente, maior custo.

Para obviar estes inconvenientes introduziram-se modificações nas técnicas laboratoriais para permitir a separação das imunoglobulinas.

O conhecimento que o 2-mercapto-etanol destrói a IgM (Flehmig e colab., 1979; Mortimer e colab., 1979; Pastore e colab., 1979) e que a proteína A do estafilococo dourado absorve selectivamente a IgG (Bradley e Maynard, 1977), permitiu a sua utilização no diagnóstico laboratorial da HA.

Assim, a determinação do anti-HA total é feita antes e após tratamento da amostra sérica com 2 mercapto-etanol e com a proteína A do estafilococo dourado. Se a positividade verificada na amostra não tratada apenas persiste na amostra tratada com 2-mercapto-etanol, o anticorpo presente é da classe IgG, traduzindo infecção anterior ou em fase tardia; se a positividade apenas persiste na amostra tratada com a proteína A, o anti-HA é predominantemente da classe IgM, o que permite o diagnóstico de infecção em fase aguda.

Estas técnicas são, no entanto, laboriosas e de elevado custo, até porque se torna aconselhável efectuar o estudo com várias diluições.

Também a circunstância do anti-HA IgA não ser absorvido pela proteína A pode prejudicar a reacção, condicionando o aparecimento de falsos resultados positivos (Hansson e colab., 1981).

Uma outra técnica, que se apoia na separação ponderal das imunoglobulinas por ultracentrifugação, foi também utilizada (Frosner e colab., 1980; Roggendorf e colab., 1980), tendo, no entanto, as mesmas limitações.

O facto da reacção de hemaglutinação por imunoaderência, ao contrário das outras reacções, apenas ser positiva após as primeiras semanas de doença, levou ao seu emprego em simultaneidade com qualquer outro dos restantes métodos: se a amostra em estudo, colhida nas primeiras semanas de doença, fosse negativa pela técnica de hemaglutinação por imunoaderência e positiva por qualquer outro método, o anti-HA seria da classe IgM (Rakela e colab., 1977 a; Dienstag, 1979).

O aumento de custo, conseqüente ao emprego de dois métodos laboratoriais, e a dificuldade de marcar o momento da evolução da doença em que deixa de ser possível utilizar este processo, limitaram a sua indicação.

Com a introdução de técnicas imunológicas que permitem a extracção selectiva da IgM sérica e com o seu aproveitamento no método radioimunológico (Bradley e colab., 1977; Flehmig e colab., 1979; Hanson e colab., 1981; Mortimer, 1980) e no método imunoenzimático (Duermeyer, 1978), foram ultrapassadas as dificuldades apontadas.

Como foi referido na descrição do método de determinação do anti-HA IgM, no capítulo de "Material e Métodos", a utilização de um soro de animal anti-IgM humana permite a detecção apenas do anti-HA IgM.

Com o emprego desta técnica, que requer apenas 24 horas, passou a dispôr-se de um método rápido, precoce e de grande sensibilidade e especificidade para o diagnóstico da HA, que obviamente permite a diferenciação entre infecção aguda e infecção anterior.

Para eliminar a interferência de eventuais reacções inespecíficas, que poderiam prejudicar o significado da prova, é feita uma prévia diluição do soro a examinar (Hanson e colab., 1981).

Embora, como se referiu, o anti-HA IgM possa persistir por mais de um ano, a sensibilidade da técnica é adaptada para apenas ser positiva até aos 6 meses de doença (Mortimer, 1980; McCollum e Zuckerman, 1981).

Foi por nós também verificado o carácter transitório desta técnica de pesquisa: em 16 doentes com HA, comprovada pela presença do anti-HA IgM na fase aguda da doença, a repetição da pesquisa deste anticorpo foi negativa 6 a 8 meses depois. A circunstância do anti-HA total, determinado simultaneamente, ser positivo, quer na amostra colhida na fase aguda da doença, quer na amostra tardia, apoia uma vez mais o escasso significado de diagnóstico deste marcador (Quadro XX).

Storch e colab. (1982) referem, contudo, um doente em que se registou persistência do anti-HA IgM, determinado por esta técnica, até 347 dias após o início da doença, facto que é, no entanto, excepcional.

A escolha do método a utilizar para a pesquisa do anti-HA IgM – radioimunológico ou imunoenzimático – depende apenas do apetrechamento técnico do laboratório que o executa, já que ambos os métodos têm idêntica sensibilidade e especificidade e são de execução simples e não onerosa.

De mencionar ainda que a determinação da IgM e da IgG séricas poderá contribuir para o conhecimento da etiologia da Hepatite Aguda Virica.

Foi referido por Giles e Krugman (1969) e por Norkrans e colab. (1980) que o teor sérico da IgM é mais elevado na HA do que nos outros tipos de Hepatite Aguda Virica, o que poderia permitir a presunção etiológica, caso não houvesse disponibilidade de pesquisa dos marcadores específicos.

Mais recentemente, Zhuang e colab. (1982), estudando 117 casos de Hepatite Aguda Virica – 36 HA, 36 HB e 45 HNANB –, observaram que 92% dos casos de HA tinham uma relação sérica de IgG/IgM relativamente baixa (< 6), enquanto 82% dos casos de HNANB tinham uma relação superior a 6. Este facto, consequência da maior elevação da IgM sérica na HA, poderia ter particular interesse no diagnóstico diferencial com a HNANB.

Com o objectivo de comprovar esses trabalhos, procedemos com Fernando Campilho e Tomé Ribeiro à determinação da IgM, da IgG e da sua relação sérica em 158 doentes com Hepatite Aguda Vírica: 84 casos de HA, 58 de HB e 16 de HNANB; todos os doentes pertenciam à casuística hospitalar estudada e o seu diagnóstico foi baseado nos critérios serológicos definidos (Lecour e colab., 1982 b; 1982 c).

Foi encontrada uma relação sérica IgG/IgM inferior a 6,5 em 41 doentes com HA (48,8%), em 9 doentes com HB (15,5%) e em 1 doente com HNANB; por seu turno, a relação IgG/IgM foi igual ou superior a 6,5 em 43 doentes com HA (51,2%), em 49 doentes com HB (84,5%) e em 15 doentes com HNANB (93,3%).

A diferença entre a relação IgG/IgM registada nas várias hepatites é altamente significativa entre a HA e a HB ($P < 0,001$) e significativa entre a HA e a HNANB ($P < 0,01$); entre a HB e a HNANB a comparação não é significativa ($P > 0,05$).

Os nossos resultados são, pois, apenas parcialmente concordantes com os dos trabalhos citados.

Assim, em nossa opinião, uma relação IgG/IgM inferior a 6,5 é sugestiva de HA; uma relação superior parece não ter utilidade na presunção da etiologia da Hepatite Aguda Vírica.

2. Diagnóstico da Hepatite B

Com o conhecimento do verdadeiro significado do antígeno Austrália passou a dispor-se pela primeira vez de um marcador sérico que possibilitava o diagnóstico da HB. O aperfeiçoamento das técnicas laboratoriais necessárias à sua pesquisa e a posterior descoberta de outros marcadores da infecção pelo vírus da HB, nomeadamente dos sistemas HBc Ag e HBe Ag, permitiram que o estudo etiológico desta hepatite cedo passasse a fazer parte da rotina laboratorial.

Conquanto o diagnóstico da infecção pelo vírus da HB possa ser, também, firmado na presença sérica das partículas de Dane, do ADN vírico ou ainda da respectiva polimerase, a circunstância destas determinações obrigarem à utilização de técnicas delicadas e laboriosas, apenas ao alcance de laboratórios de virologia particularmente apetrechados (McCollum e Zuckerman, 1981; Deinhardt e Gust, 1982), faz com que o seu emprego seja fundamentalmente restrito ao âmbito da investigação.

Dois aspectos merecem ser realçados antes de ser discutido o diagnóstico serológico da infecção pelo vírus da HB.

Assim, contrariamente ao que se verifica com a HA, a existência de portadores crónicos do vírus da HB implica que o achado de marcadores que reflectem a presença do vírus, não corresponda necessariamente a infecção aguda. Deste modo, para um correcto diagnóstico torna-se necessário conjugar o estudo imunológico específico com elementos de índole variada: clínica, analítica, epidemiológica e até histopatológica. A avaliação ponderada de todos estes dados permitirá a definição segura do diagnóstico, como se verificou com um doente da casuística hospitalar por nós estudada, portador crónico do HBs Ag e que teve uma HA, caso cujo comentário será feito na análise da nossa casuística hospitalar.

Outro aspecto justificativo de referência é o conhecimento de que, na realidade, a exclusão da infecção pelo vírus da HB apenas pode ser aceite como certa se a pesquisa do vírus ou dos seus marcadores no hepatócito se revela negativa (Trepo, 1979).

Não obstante se possa verificar, parece, no entanto, ser excepcional que a infecção não seja acompanhada da presença no soro dos respectivos marcadores. Se assim não fora, o diagnóstico da HB tornar-se-ia bastante dificultado, obrigando ao recurso de métodos agressivos, como a biopsia hepática, e de técnicas delicadas de pesquisa citológica.

O diagnóstico da HB implica o conhecimento do significado dos seus marcadores séricos, devendo valorizar-se o seu estudo conjugado e a fase da infecção em que é efectuada a determinação serológica. Também o método laboratorial utilizado na pesquisa dos marcadores é ponto importante a considerar, já que as várias técnicas disponíveis têm sensibilidade e especificidade diferentes.

Três são os antígenos que, com os correspondentes anticorpos, constituem os sistemas imunológicos específicos em cuja pesquisa se fundamenta o diagnóstico serológico da HB: o antígeno de superfície, inicialmente designado por Antígeno Austrália, o antígeno do "core" e o antígeno "e".

2.1 *Determinação do antígeno de superfície*

O HBs Ag pode ser já encontrado no soro poucas semanas após o contágio e antes de surgirem as primeiras manifestações clínicas, sendo a sua presença evidenciada tanto mais precocemente quanto maior for a sensibilidade do método utilizado (Zuckerman, 1978; Hoofnagle, 1980).

É no início do quadro clínico que a concentração sérica do HBs Ag atinge habitualmente o valor mais elevado, após o que começa a diminuir até ao seu desaparecimento, se a infecção decorre para a cura (Fig. 8).

Em 5 a 10% dos casos a infecção evolue para a cronicidade, persistindo o HBs Ag, conquanto a concentração sérica decline passados alguns anos para valores residuais (Hoofnagle, 1980).

Se a evolução é favorável, o desaparecimento do HBs Ag verifica-se nos primeiros quatro meses praticamente em todos os doentes; contudo, 30% dos doentes não possuem já o marcador após o primeiro mês, percentagem que se eleva para 50% depois do segundo mês (Hoofnagle, 1980).

Assim, a pesquisa do HBs Ag deve ser precoce e a valorização do resultado deverá atender ao momento em que é efectuada a determinação. Por outro lado, a repetição periódica do estudo permite acompanhar mais intimamente a evolução da infecção, definir a eventual passagem para a cronicidade ou, como mais frequentemente acontece, para a cura, nesta última situação apontando ainda o momento em que o doente deixa de constituir risco de contágio.

Embora o HBs Ag seja marcador de valor para o diagnóstico da HB, o conhecimento de que 5 a 10% dos doentes já não possuem o antígeno no início do quadro clínico (Hoofnagle, 1980), reforça a conveniência do diagnóstico da HB ser apoiado na pesquisa conjugada dos vários marcadores.

A escolha do método de pesquisa do HBs Ag é, como se referiu, pormenor de grande importância: o significado de uma pesquisa efectuada por um método dotado de pouca sensibilidade é bem diferente se realizada por um método de grande sensibilidade e especificidade.

A imunodifusão radial em gel de agar foi o método inicialmente utilizado na pesquisa do HBs Ag. Sendo uma técnica simples, económica e dotada de boa especificidade é, no entanto, pouco sensível e de leitura tardia. Este método considerado de 1ª geração pela "Food and Drug Administration", foi progressivamente abandonado, estando hoje a sua utilidade fundamentalmente restrita à determinação dos vários subtipos do HBs Ag (Feinstone e colab., 1979; Burrell, 1980; Benjumea e Romero, 1982).

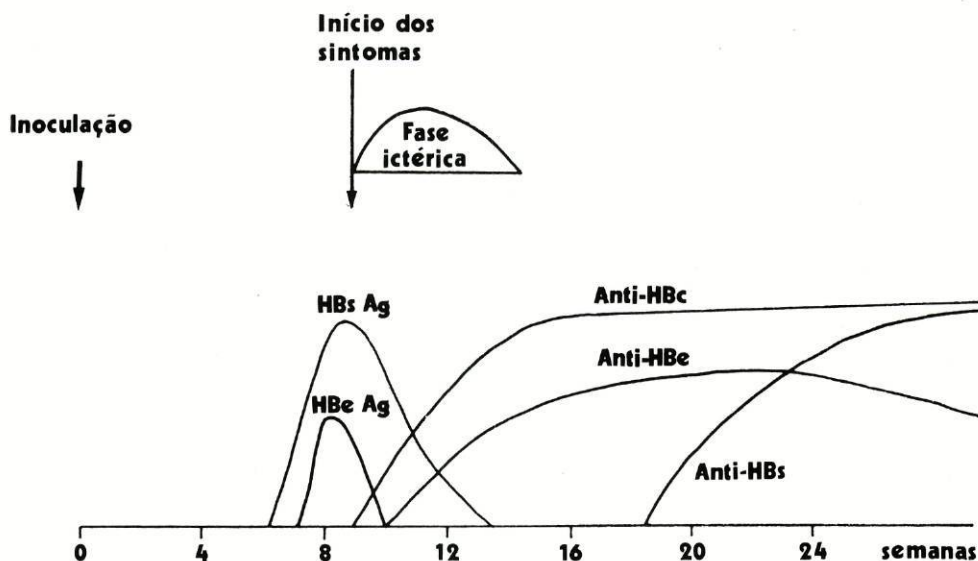


FIG. 8 - Evolução dos marcadores na infecção pelo vírus da Hepatite B

À imunodifusão radial (ID), outros métodos de pesquisa se sucederam, dotados de maior sensibilidade e por isso designados de 2ª geração, particularmente a electroimunodifusão, a fixação do complemento, a reoforese, a aglutinação pelo latex e a hemaglutinação passiva.

A electroimunodifusão (EID) é método simples e rápido, que requer apenas 2 horas; no entanto, a sua especificidade é baixa e a sensibilidade, conquanto maior que a da imunodifusão radial, é considerada ainda insuficiente (Feinstone e colab., 1979; Burrell, 1980; Benjumea e Romero, 1982).

As técnicas de reoforese, de fixação do complemento e de aglutinação pelo latex, com sensibilidade idêntica à da electroimunodifusão, são actualmente pouco usadas (Feinstone e colab., 1979; Benjumea e Romero, 1982).

A hemaglutinação passiva, que é ainda bastante utilizada, tem o mesmo grau de sensibilidade que os restantes métodos da 2ª geração (Feinstone e colab., 1979).

Com o advento de técnicas laboratoriais dotadas de grande sensibilidade e especificidade, e por isso consideradas como de 3ª geração, como o método radioimunológico (RIA) e o método imunoenzimático (ELISA) (Feinstone e colab., 1979; Burrell, 1980), pode dispor-se actualmente de métodos adequados para a pesquisa do HBs Ag, particularmente úteis em situações em que é baixa a sua concentração sérica, como em doentes com hepatite crónica B e em portadores crónicos. Com o emprego destes métodos no rastreio dos hemodadores, a incidência da HB pós-transfusional sofreu acentuada redução (Hoofnagle e colab., 1978).

A grande sensibilidade destes métodos permite também detectar o HBs Ag não só mais precocemente, como ainda durante maior período.

Uma modificação da técnica de hemaglutinação possibilitou o emprego de um método laboratorial simples, de rápida leitura, que não implica equipamento especial e cuja sensibilidade, embora menor, se aproxima da dos métodos radioimunológico e imunoenzimático. As limitações desse método de hemaglutinação passiva inversa (RPHA) residem na circunstância da sensibilidade poder variar conforme o "kit" comercial utilizado e na necessidade dos resultados positivos serem confirmados por outro método de 3ª geração, por poder originar falsas reacções positivas (Feinstone e colab., 1979; Burrell, 1980; Benjumea e Romero, 1982). Perícia e competência de quem executa a prova são, nesta técnica, requisitos da maior importância.

A comparação da sensibilidade dos vários métodos permite evidenciar a necessidade de apenas se dever utilizar métodos de 3ª geração (Quadro XXXVIII).

Num estudo realizado num grande Centro de Transfusões de Londres, e que incidiu em cerca de 250 000 amostras de hemodadores, a pesquisa do HBs Ag efec-

QUADRO XXXVIII

Comparação da sensibilidade das várias técnicas laboratoriais de determinação dos marcadores da HB

Técnica	Sensibilidade relativa *			
	HBs Ag	Anti-HBs	Anti-HBc	HBe Ag e anti-HBe
1ª Geração				
Imunodifusão	+	+		+
2ª Geração				
Electroimunodifusão	++	++	+	
Fixação do complemento	++	++	+	
Reoforese	++	++	+	++
Aglutinação pelo latex	++			
Hemaglutinação passiva	++	+++		
3ª Geração				
Hemaglutinação passiva inversa ...	+++			
Radioimunológica	++++	++++	++++	++++
Imunoenzimática	++++	++++	++++	++++

* Sensibilidade graduada do menos sensível (+) ao mais sensível (++++).

Adaptado de McCollum e Zuckerman, 1981.

tuada por RPHA permitiu revelar mais 36% de amostras positivas do que por EID, o que corresponde a uma sensibilidade 10 vezes superior; por sua vez, a pesquisa por RIA permitiu encontrar mais 11% de amostras positivas do que por RPHA, o que corresponde a uma sensibilidade do RIA 40 vezes superior à do RPHA (Barbara e colab., 1977).

Num estudo idêntico efectuado na Escócia, e que abrangeu cerca de 140 000 amostras de hemodadores, a pesquisa do HBs Ag por RIA permitiu encontrar 61 portadores, enquanto por RPHA e por EID foram apenas determinados, respectivamente, 49 (80,3%) e 35 (57,4%) desses portadores (Barr e colab., 1979).

Também Papaevangelou e colab. (1977) referem que apenas 10 (58%) de 17 portadores do HBs Ag, determinados por RIA, eram também positivos por EID.

De salientar, contudo, que mesmo os métodos mais sensíveis não são ainda suficientes para o completo rastreio do HBs Ag.

Assim, Baker e colab. (1975) mostraram que, enquanto a EID permite apenas detectar o HBs Ag até à diluição de 1/300, o RIA detecta-o até à diluição de 1/100 000 (10^{-5}); no entanto, um inóculo de HBs Ag diluído a 10^{-7} é ainda suficiente para infectar o chimpanzé.

É esta insuficiência dos métodos mais sensíveis que justifica que, nos Estados Unidos, se registem ainda 10% de HB pós-transfusionais, conquanto o rastreio dos hemodadores seja apenas efectuado por RIA ou por ELISA (Alter e colab., 1975; Hoofnagle e colab., 1978; McCollum e Zuckerman, 1981).

O método radioimunológico tem ainda maior especificidade do que o método imunoenzimático ou de que a hemaglutinação passiva inversa, sendo mais rara a ocorrência de falsos resultados positivos (Burrell, 1980).

Um trabalho realizado por nós, em 1980, permitiu-nos comparar a sensibilidade e a especificidade de três dos métodos mais vulgarmente utilizados na pesquisa do HBs Ag – RIA, RPHA e EID (Lecour e colab., 1980 a). Verificamos nesse estudo, que abrangeu 12 indivíduos normais e 148 doentes – 47 HA, 27 HB, 4 HNANB, 24 hepatites crónicas, 6 portadores assintomáticos do HBs Ag e 40 hemodialisados crónicos –, que apenas 54,7% das amostras positivas por RIA e por RPHA eram também positivas por EID. Embora fosse idêntica a sensibilidade do RIA e do RPHA, este último método mostrou menor especificidade, com registo de 12 falsos positivos.

Exemplo do interesse de que se reveste a escolha do método a utilizar, é a circunstância verificada em 75 dos 101 doentes com HB da nossa casuística hospitalar, em que a pesquisa do HBs Ag foi simultaneamente efectuada por RIA e por EID, na amostra de soro colhida logo após o internamento. Enquanto a pesquisa do HBs Ag foi positiva por RIA em todos os 75 doentes, apenas em 34 (45,3%) foi possível a sua comprovação por EID.

A titulação sérica do HBs Ag tem interesse na avaliação do diagnóstico ou como indicador do prognóstico, podendo a persistência de valores séricos elevados apontar evolução para a cronicidade (Deinhardt e Gust, 1982). Títulos séricos baixos são, por seu lado, encontrados após as primeiras semanas de doença, se a evolução é favorável, e em portadores crónicos assintomáticos.

O principal inconveniente desta determinação quantitativa reside na necessidade de proceder a várias diluições, o que a dificulta e encarece.

2.2. *Determinação do anticorpo de superfície*

O anti-HBs é habitualmente o último marcador sérico a aparecer no decurso da infecção pelo vírus da HB, surgindo quase sempre na fase de convalescência ou mesmo só após a cura. Entre o desaparecimento do HBs Ag e o aparecimento do anti-HBs medeia geralmente um intervalo que, na maioria das vezes, é superior a dois meses (Hoofnagle e colab., 1964) (Fig. 8).

Conquanto o seu título sérico decline com o decorrer dos anos, o anti-HBs persiste por toda a vida, reflectindo a aquisição de imunidade.

A ausência do anti-HBs, passada a fase aguda da HB, não traduz necessariamente persistência da infecção: não obstante terem curado, 5 a 15% dos doentes nunca chegam a produzir o anticorpo (Hoofnagle, 1980; Roggendorf, 1982).

Por outro lado, o anti-HBs pode aparecer sem que previamente se tenha verificado a presença do HBs Ag (Sollis, 1982). Em situações particulares, o anti-HBs pode mesmo surgir muito precocemente, quatro a doze semanas após o contágio, numa fase em que, pelo contrário, habitualmente apenas se evidencia o HBs Ag; nessas situações, a infecção é, na maioria das vezes, subclínica, não se regista a presença do HBs Ag, o anti-HBs é de teor elevado e é seguido pelo aparecimento do anti-HBc, cujo título é baixo. Esta evolução imunológica atípica é designada por resposta primária do anticorpo (Hoofnagle e colab., 1978).

O anti-HBs é um anticorpo fundamentalmente da classe IgG. Conquanto tenha sido comprovada a presença de anti-HBs da classe IgM, o seu título sérico é baixo e tem duração transitória (Lander e colab., 1972; Hoofnagle, 1980), não estando até agora avaliado o seu interesse como indicador de infecção recente (Burrell, 1980).

A determinação do anti-HBs foi inicialmente realizada por imunodifusão radial, método que logo se revelou pouco sensível. Outras técnicas laboratoriais, como a fixação do complemento e a electroimunodifusão, embora dotadas de maior sensibilidade, mostraram também não serem adequadas (Feinstone e colab., 1979).

Com aparecimento de métodos de maior sensibilidade e de boa especificidade, como a hemaglutinação passiva e, particularmente, os métodos radioimunológico e imunoenzimático, passou a dispôr-se de técnicas laboratoriais que permitem com fidelidade a pesquisa deste marcador (Feinstone e colab., 1979; Burrell, 1980).

Como exemplo da importância da sensibilidade dos métodos de pesquisa do anti-HBs, refira-se que Burrell e colab. (1977) encontraram, em hemodadores escoceses, uma prevalência de 2,9% por radioimunoprecipitação e apenas de 0,1% por electroimunodifusão.

Embora a presença simultânea do anti-HBs e do HBs Ag não seja habitualmente referida, pode, contudo, ser observada, como verificamos em 20 (19,8%) dos 101 doentes da nossa casuística hospitalar (Quadro XIX) e em 2 (4,8%) dos 42 hemodialisados crónicos estudados por nós, que possuíam marcadores de infecção pelo vírus da HB (Quadro XVI). Nos 20 doentes com HB, a determinação inicial dos marcadores foi feita na fase aguda da doença e não tardiamente: em 16 doentes

nas duas primeiras semanas, em 2 às três semanas e nos 2 restantes às quatro semanas de doença.

Essa coexistência dos dois marcadores tem sido também verificada por outros autores, embora com frequência inferior à nossa. Szmuness e colab. (1974), no estudo anteriormente citado, realizado em diversas Unidades de Hemodiálise americanas, verificaram-na em 26 (4,6%) de 583 hemodialisados crônicos e num médico portador assintomático. Katchaki e colab. (1980) e Sollis (1982) relatam também essa eventualidade, assim como McCollum e Zuckerman (1981), estes últimos referindo ainda a possibilidade do seu aparecimento em doentes infectados crônicos.

A comprovação em alguns doentes de imunocomplexos HBs Ag/anti-HBs, responsáveis por manifestações prodrômicas da HB, como artralgias, vasculite e comprometimento renal, evidencia a produção precoce do anti-HBs. Assim, a presença no soro de imunocomplexos com excesso de anticorpo poderia ser uma das causas da existência simultânea desses marcadores (Kaychaki e colab., 1980; McCollum e Zuckerman, 1981).

Também em doentes com hepatite crônica B e coexistência dos dois marcadores foi verificado que o anti-HBs era heterotópico em relação ao HBs Ag, o que poderia traduzir reinfecção por diferente tipo antigénico (Katchaki e colab., 1980; McCollum e Zuckerman, 1981).

Como foi referido, não foi efectuada no nosso estudo a tipagem do HBs Ag, nem do anti-HBs.

2.3. *Determinação do anticorpo do "core"*

Após a descoberta da partícula de Dane (Dane e colab., 1970), foi descrita por Almeida e colab. (1971 a) a existência de um segundo sistema imunológico ligado ao vírus da HB, com diferente especificidade do HBs Ag e que foi designado por antigénio e anticorpo do "core". Os trabalhos de Hoofnagle e colab., publicados em 1973 e 1974, vieram desde logo corroborar o interesse deste novo sistema imunológico, quer no diagnóstico da fase aguda da HB, quer no da hepatite crônica B, quer ainda no rastreio dos hemodadores.

A localização íntima do HBc Ag no seio da partícula de Dane impede na prática a sua pesquisa sérica, já que a libertação do antigénio, com objectivo de permitir a sua determinação, obriga a delicados tratamentos do soro com detergentes não iónicos (McCollum e Zuckerman, 1981; Sollis, 1982).

A pesquisa do HBc Ag, por imunofluorescência, no núcleo do hepatócito infectado tem, na maioria das situações agudas, utilidade restrita por implicar a utilização da biopsia hepática.

É, pois, sobre o anti-HBc sérico que incide fundamentalmente o estudo deste sistema imunológico.

Com escassas excepções, o anti-HBc é um marcador sérico precoce, que habitualmente surge 2 a 10 semanas após o aparecimento do HBs Ag (Zuckerman, 1978). Nalguns doentes a sua pesquisa pode ser já positiva antes do início do quadro clínico (Deinhardt e Gust, 1982).

Persistindo durante anos, talvez mesmo por toda a vida (McCollum e Zuckerman, 1981), o seu título sérico vai declinando até atingir valores muito baixos, se a evolução da HB é favorável.

Como se referiu no comentário sobre a determinação do HBs Ag, entre o desaparecimento deste marcador e o aparecimento do anti-HBs, medeia habitualmente um intervalo de algumas semanas ou meses. Nesse lapso de tempo, o anti-HBc é, pois, o único dos três marcadores que permite o diagnóstico da infecção (Fig. 8), particularidade por si só suficiente para sublinhar o interesse da sua pesquisa.

Como se pode observar na Fig. 8, na fase inicial da infecção o anti-HBc acompanha habitualmente o HBs Ag, após os primeiros meses permanece isolado, para finalmente, se a evolução decorre para a cura, persistir em conjugação com o anti-HBs.

A apoiar a habitual presença do anti-HBc na fase inicial da doença, todos os 101 doentes com HB que estudamos, assim como o doente com HA e HB simultâneas, tinham anti-HBc (Quadro XIX).

Na sua grande maioria, os portadores crónicos do vírus da HB possuem também o anti-HBc, a referir a persistência do agente. Como referimos, dos 14 portadores assintomáticos do HBs Ag encontrados no estudo nacional que realizamos, e em que foi determinado o anti-HBc, 10 (71,4%) possuíam este marcador.

Como o anti-HBc se mantém duradouramente após a infecção pelo vírus da HB, a sua presença pode traduzir quer a fase aguda, quer apenas infecção prévia, quer ainda persistência do agente, o que obviamente pode criar dificuldades de interpretação. A conjugação da sua presença com a dos restantes marcadores séricos da infecção, com a história clínica e com elementos subsidiários, permite, na maioria das vezes, valorizar correctamente o seu significado.

No entanto, em certas circunstâncias, pode não ser fácil determinar se a existência do anti-HBc reflecte ou não permanência da infecção.

A titulação sérica do anti-HBc pode, nessas situações, contribuir para o esclarecimento, sabido que valores elevados correspondem geralmente à presença do vírus, enquanto valores baixos, em conjugação com o anti-HBs, são indiciadores de infecção curada.

A técnica da determinação sérica quantitativa do anti-HBc acarreta, contudo, estudo laborioso e particularmente maior custo económico do exame, o que limita a sua realização.

A dificuldade apontada pode, no entanto, ser ultrapassada pela determinação do anti-HBc IgM. Como acontece com o anticorpo da HA, o anti-HBc é, de início, fundamentalmente um anticorpo da classe IgM, apenas mais tarde surgindo o anti-HBc da classe IgG.

Assim, com a possibilidade do seu fraccionamento por técnica laboratorial idêntica à actualmente utilizada para a determinação do anti-HA IgM e que oportunamente referimos – utilização de um soro animal anti-IgM humano –, é viável a pesquisa do anti-HBc IgM.

Mesmo nos casos em que a evolução da infecção se processa para a cura, o anti-HBc IgM pode persistir durante meses, sendo, por vezes, a sua presença observada até mais de 2 anos após a infecção aguda, tanto mais longamente quanto

mais sensível for o método laboratorial utilizado (Deinhardt e Gust, 1982; Roggendorf, 1982).

Num estudo efectuado por Roggendorf (1982), que abrangeu 53 doentes com HB, todos tendo evoluído para a cura, com perda do HBs Ag e produção do anti-HBs, e em que foi efectuada a determinação periódica do anti-HBc IgM, na diluição de 1/100, foi verificado que, nos primeiros dois meses, todos os doentes possuíam anti-HBc IgM, entre os 3 e os 4 meses o anticorpo persistia em 88%, entre os 5 e os 12 meses em 60% e entre os 13 e os 18 meses 52% dos doentes ainda tinha anti-HBc IgM nessa diluição.

Gerlich e colab. (1980), num trabalho em que a determinação do anti-HBc IgM foi efectuada por método imunoenzimático, verificaram também o desaparecimento do anti-HBc IgM, no período de dois anos, em 46 (79,3%) de 58 doentes com HB que evoluíram para a cura; no entanto, nos restantes 12 doentes (20,7%), o anti-HBc IgM persistia positivo para além desse período, conquanto a infecção tivesse curado.

Como foi anteriormente referido, em alguns doentes a infecção pode evoluir para a cura sem se verificar o aparecimento do anti-HBs. Nessa situação, o anti-HBc tem um baixo título sérico e é fundamentalmente da classe IgG (McCollum e Zuckerman, 1981).

A diferenciação entre a HB em fase aguda e a HB crónica nem sempre surge de modo evidente. A determinação do título do anti-HBc IgM pode, de igual modo, contribuir para o seu esclarecimento. Assim, Roggendorf (1982), num trabalho em que compara os valores séricos do anti-HBc IgM em doentes com HB aguda e com HB crónica, refere que, enquanto 75% dos doentes com HB aguda tinham títulos séricos de 10^{-4} , 70% dos doentes com HB crónica possuíam títulos iguais ou inferiores a 10^{-3} .

A não disponibilidade dos reagentes necessários à determinação do anti-HBc IgM impediu-nos a sua pesquisa. Como referiremos a propósito da análise da nossa casuística hospitalar, o recurso a esse estudo poderia ter contribuído para a definição do diagnóstico da maioria dos casos de Hepatite Aguda Virica que rotulamos como hepatites não classificadas.

Como para os restantes marcadores, também para a determinação do anti-HBc é fundamental a utilização de métodos laboratoriais de boa sensibilidade e especificidade, características presentes nos métodos radioimunológico e imunoenzimático.

Exemplo comprovativo da pouca sensibilidade dos métodos inicialmente usados na determinação do anti-HBc, são os resultados de um trabalho citado por Benjumea e Romero (1982), em 129 hemofílicos, doentes em que, como se referiu, é elevada a incidência da HB: enquanto o método radioimunológico permitiu verificar a presença do anti-HBc em 81% dos hemofílicos estudados, pelo método de fixação do complemento apenas foi comprovada a presença desse marcador em 27%.

2.4. *Determinação do antigénio e do anticorpo "e"*

O significado e a importância do sistema imunológico antigénio e anticorpo "e", descoberto por Magnius e Espmark, em 1972, foram já anteriormente focados a propósito dos portadores crónicos do HBs Ag (ver págs. 67 a 69).

A existência de uma correlação directa e íntima entre o HBe Ag, a concentração sérica das partículas de Dane e a actividade da polimerase do ADN e a disponibilidade de técnicas laboratoriais que permitem com relativa facilidade a pesquisa do HBe Ag e do anti-HBe, levaram a que a sua determinação se revestisse de grande interesse, quer como indicador do grau de infecciosidade, quer como elemento avaliador do prognóstico.

Com a utilização de métodos de grande sensibilidade, como o método radioimunológico, é possível verificar, em praticamente todos os doentes, a presença do HBe Ag no início da fase aguda da infecção pelo vírus da HB. Se a evolução é favorável, o HBe Ag persiste poucas semanas, desaparecendo antes da eliminação do HBs Ag. Logo depois, surge habitualmente o anti-HBe, que se mantém durante tempo indeterminado, embora declinando progressivamente o seu título sérico (Fig. 8).

A importância do método laboratorial escolhido para a pesquisa do HBe Ag e do anti-HBe pode ser sublinhada pelo conhecimento que, inicialmente, com a utilização do método de imunodifusão radial, dotado de baixa sensibilidade, se não conseguia detectar a presença desses dois marcadores em grande número dos casos de HB, enquanto actualmente, com a utilização de técnicas sensíveis, se regista uma situação oposta (Norkrans e colab., 1979 a; Burrell, 1980).

E habitualmente aceita que o HBe Ag apenas está presente em conjugação com o HBs Ag. Se assim se verifica na quase totalidade dos doentes, foi já observada a sua presença na ausência do HBs Ag. Tabor e colab. (1980) relataram quatro doentes em que foi registada essa circunstância. Posteriormente, foi referido um caso de um cirurgião com HB fulminante, em que o HBs Ag, presente 2 dias antes da hospitalização, não mais voltou a ser detectado; no momento do internamento, foi verificada a presença simultânea do HBe Ag, do anti-HBc e do anti-HBs. Durante a recuperação do quadro clínico, o HBe Ag cedeu lugar ao anti-HBe (Tabor e colab., 1981).

A persistência do HBe Ag por mais de 8 a 10 semanas, particularmente se com títulos séricos elevados, pode indicar evolução para a cronicidade (Norkrans e colab., 1979 a; Deinhardt e Gust, 1982). Pelo contrário, a presença do anti-HBe é geralmente indicador favorável do prognóstico, embora não exclua definitivamente a eventualidade de persistência do vírus (McCollum e Zuckerman, 1981; Deinhardt e Gust, 1982).

2.5. *Determinação no soro da partícula de Dane, do anticorpo anti-Dane, do ADN do vírus da HB e da polimerase do ADN*

Como foi referido no início do nosso comentário sobre o diagnóstico da HB, a determinação sérica da partícula de Dane, do ADN vírico ou da sua polimerase,

embora de interesse, obriga a técnicas laboriosas e delicadas que dificultam o seu recurso na prática laboratorial.

Assim, a pesquisa sérica da partícula de Dane, por microscopia ou por imunomicroscopia electrónica, é impraticável em grande escala, não evidenciando, também, vantagem sobre os métodos serológicos (Burrell, 1980).

Foi, no entanto, observada a presença no soro de doentes com HB de um anticorpo precipitante, que reage com determinantes antigénicas existentes na partícula de Dane e diferentes do HBs Ag e do HBc Ag (Alberti e colab., 1978), o que permitiu o conhecimento de um novo marcador, distinto dos anteriormente referidos.

Esse anticorpo anti-partícula de Dane aparece precocemente na fase aguda da infecção, quando a evolução decorre para a cura, sendo pouco frequente nos casos que evoluem para a cronicidade. Assim, Alberti e colab. (1980) verificaram a sua presença em 22 (70,9%) de 31 doentes com HB aguda que tiveram evolução clínica favorável, enquanto nenhum de 7 doentes com HB aguda, que evoluíram para a cronicidade, o possuía e apenas 4 (13,3%) de 30 doentes com HB crónica tinham esse anticorpo. Também foi registada a presença do anticorpo anti-Dane em 10 (41,7%) de 24 portadores assintomáticos do HBs Ag (Alberti e colab., 1980).

O anticorpo anti-Dane foi, ainda, verificado em apenas 1 (3,4%) de 29 doentes com HB aguda em que foi evidenciada no soro a polimerase do ADN, enquanto estava presente em 14 (43,8%) de 32 doentes que não possuíam esse enzima, o que sugere relação inversa entre a produção do anticorpo anti-Dane e a intensidade da replicação vírica (Alberti e colab., 1980).

Não foi verificada qualquer correlação entre o anticorpo anti-Dane e o anticorpo de superfície da HB (Alberti e colab., 1980).

Julga-se, assim, que o anticorpo anti-Dane poderia desempenhar papel de relevo na eliminação do vírus e na evolução da infecção para a cura (Alberti e colab., 1978; McCollum e Zuckerman, 1981).

Trabalhos recentes (Bonino e colab., 1981; Berninger e colab., 1982) realçaram o interesse da pesquisa no soro do ADN do vírus da HB. A técnica, baseada na hibridização do ácido nucleico, permite não apenas a determinação do ADN, mas ainda a sua quantificação. É uma técnica rápida e sensível. Os resultados obtidos mostram uma boa correlação com o grau de infecciosidade do soro e são concordantes com a informação fornecida pelos restantes marcadores séricos.

A polimerase do ADN do vírus da HB pode, também, ser pesquisada no soro, surgindo habitualmente logo após o aparecimento do HBs Ag. Nos casos com evolução favorável, a polimerase desaparece rapidamente do soro.

A sua presença tem sido registada em casos com concentração sérica elevada do HBs Ag, do HBe Ag e de grande quantidade de partículas de Dane. A persistência sérica da polimerase do ADN parece ser indicador mais fiel de evolução para a cronicidade do que a persistência do HBe Ag (Alberti e colab., 1979).

A sua determinação, como se referiu, é, no entanto, delicada, obrigando a tratamento com detergentes não iónicos para a libertação enzimática (Burrell, 1980).

2.6. *Determinação do agente delta*

O agente delta, descoberto por Rizetto e colab. (1977; 1979), tem sido unicamente encontrado em portadores do vírus da HB.

Não obstante a sua natureza não estar totalmente esclarecida, julga-se ser constituído por um pequeno genoma ARN, de baixo peso molecular, que apenas em presença do vírus da HB se pode replicar. O seu genoma ARN defeituoso aparece revestido pelo HBs Ag, podendo assim ter acesso ao núcleo do hepatócito e iniciar a replicação (Rizetto e colab., 1980; Deinhardt e Gust, 1982).

É apenas conhecido um único sistema imunológico: antigénio e anticorpo delta. O antigénio delta pode ser encontrado, por imunofluorescência, no núcleo do hepatócito ou no soro, na fase aguda da infecção, embora a pesquisa implique a utilização de tratamento prévio com detergentes, para destruir o revestimento do HBs Ag que o encerra. O anticorpo pode existir no soro, na fase aguda da infecção pelo vírus da HB ou em portadores crónicos do HBs Ag infectados pelo agente delta (Deinhardt e Gust, 1982).

Transmitido pelo sangue ou por seus derivados, o que explica a sua maior incidência em toxicómanos e em multitransfundidos, o agente delta é altamente patogénico (Rizetto e colab., 1979; Raimondo e colab., 1982).

O papel desempenhado por este agente no agravamento da infecção pelo vírus da HB foi verificado quer no animal, quer no homem.

Assim, em chimpanzés, portadores crónicos do vírus da HB, a inoculação do agente delta provoca o aparecimento de hepatite aguda (Rizetto e colab., 1980). A infecção humana em portadores crónicos do HBs Ag condiciona, também, igual lesão. Se a infecção pelo vírus da HB é pré-existente, a infecção pelo agente delta é mais intensa e prolongada do que quando é simultânea a contaminação (Rizetto e colab., 1980).

Quando a infecção pelo agente delta evolui para a cura, é acompanhada da presença no soro do anticorpo delta, com baixo teor e duração transitória e seguida de imunidade específica para este agente. Mais frequentemente, no entanto, a infecção decorre para a cronicidade, acompanhando-se de elevada concentração sérica do anticorpo, que persiste para além da fase aguda (Rizetto e colab., 1979; Deinhardt e Gust, 1982).

A gravidade causada pela infecção pelo agente delta parece resultar de efeito citopático directo. Haveria, assim, uma actuação sinérgica de mecanismos patogénicos diferentes: à lesão do hepatócito causada pela resposta imunológica desencadeada pelo vírus da HB, somar-se-ia uma acção fundamentalmente citolítica da responsabilidade do agente delta (Smedile e colab., 1982).

É o conhecimento da gravidade assumida pela agente delta que justifica se deva presumir a sua presença sempre que se verifique uma súbita exacerbação da hepatite num portador crónico do HBs Ag (Deinhardt e Gust, 1982).

A persistência do antigénio delta no núcleo do hepatócito é, também, indicador válido de doença hepática progressiva. Um estudo efectuado em 131 portadores crónicos do HBs Ag, em que foi verificada a presença do agente no hepatócito, é concludente sobre a gravidade desta infecção: 70% dos portadores evoluíram para hepatite crónica activa, 20% para cirrose com actividade e apenas 10% para hepatite persistente ou lobular (Rizetto e colab., 1982).

Também num recente trabalho multinacional (Smedile e colab., 1982), sobre a prevalência dos marcadores séricos do agente delta em 532 doentes com HB de evolução favorável e em 111 casos fulminantes de HB, foi registada significativa diferença dos resultados: enquanto 39% dos casos fulminantes tinham marcadores delta, estes estavam apenas presentes em 19% dos casos benignos. Assim, o agente delta poderia ser um factor responsável pela evolução fulminante da hepatite.

Embora a infecção pelo agente delta mostre marcada incidência no sul de Itália, onde 25 a 50% dos portadores crónicos do HBs Ag tem anticorpo delta (Rizetto e colab., 1980), tem sido também observada a sua presença em outros países europeus, no Senegal, no Gabão e na Venezuela, onde parece ter sido corresponsável por um grave surto de HB, com elevada mortalidade, que assolou durante dois anos uma população índia (Rizetto e colab., 1982; Deinhardt e Gust, 1982).

Também em toxicómanos infectados pelo vírus da HB, é alta a prevalência de marcadores delta, como foi verificado num estudo multinacional que abrangeu vários países europeus (Raimondo e colab., 1982) e que foi já anteriormente referido (ver pág. 89).

Pode, pois, concluir-se que o conhecimento inicial de que o agente delta seria, fundamentalmente, restrito às regiões do sul da Itália, está hoje ultrapassado. Ainda recentemente, um trabalho efectuado em Malmoe (Hansson e colab., 1982) permitiu mostrar que o agente delta foi introduzido nessa cidade sueca após 1973.

Parece-nos, assim, necessário proceder ao estudo da situação existente em Portugal, particularmente procurar conhecer a incidência da infecção delta nos toxicómanos, nos portadores crónicos do HBs Ag e nas formas graves da HB.

3. Diagnóstico da Hepatite não-A, não-B

Enquanto o diagnóstico da HA e da HB pode ser afirmado pela presença dos respectivos marcadores víricos, o diagnóstico da HNANB continua a ser apoiado em critérios de exclusão, circunstância manifestamente insuficiente.

Com objectivo de ultrapassar essa dificuldade têm sido várias as tentativas de encontrar marcadores séricos que permitam caracterizar a HNANB.

Trabalhos publicados nos últimos anos têm apontado a eventual presença de antigénios e de anticorpos, considerados como marcadores específicos da infecção. No entanto, essas conclusões não têm tido aceitação definitiva.

Shirachi e colab. (1978), estudando 13 doentes com HNANB pós-transfusional de longa incubação, puderam observar em todos os casos a existência de um antigénio, que designaram por antigénio C. Esse marcador, presente na fase aguda da doença, foi, de igual modo, encontrado na fase aguda de 4 de 10 doentes com

HNANB de curta incubação. Em 30% dos doentes com HNANB de longa incubação foi, também, possível observar a presença transitória de um anticorpo específico, após o desaparecimento do antígeno. A pesquisa deste sistema imunológico foi efectuada por imunodifusão e por electroimunodifusão.

A ideia que a dificuldade do achado de um ou de mais antígenos circulantes na HNANB poderia resultar de se encontrarem presentes sob a forma de imunocomplexos circulantes, foi apoiada por Dienstag e colab. (1979), ao observarem a existência destes imunocomplexos em 13 (59%) de 22 doentes com HNANB pós-transfusional, assim como em 7 de 10 doentes com hepatite crónica NANB e em um de dois chimpanzés inoculados com soro de um doente com HNANB.

Tabor e colab. (1979), num trabalho em que foram estudados 7 chimpanzés inoculados com HNANB, 3 doentes com hepatite crónica NANB, considerados infectantes por terem provocado hepatite em outros doentes e no animal, e 31 hemodadores, responsáveis por terem anteriormente causado HNANB pós-transfusional, verificaram, por electroimunodifusão, a presença de um antígeno sérico em 6 dos 7 chimpanzés inoculados durante a fase aguda da doença, nos 3 doentes com hepatite crónica NANB e em 11 dos 31 hemodadores. Na fase de convalescença, foi ainda observada a presença no soro de um anticorpo específico nos 6 chimpanzés em que tinha sido encontrado o antígeno e, também, numa enfermeira acidentalmente contaminada e num hemodialisado crónico, ambos tendo tido HNANB aguda.

Vitvitski e colab. (1979) verificaram, por imunodifusão, a presença de um sistema antígeno-anticorpo no soro de doentes com HNANB. Presente em 12 (86%) de 14 doentes com HNANB, o aparecimento desse antígeno mostrou íntima correlação com a curva evolutiva das aminotransferases séricas, mantendo-se entre 2 a 6 semanas e desaparecendo com a normalização dos valores enzimáticos. Nos casos de evolução para a cronicidade, foi observada a sua persistência. Em 5 dos doentes estudados, após se ter verificado o desaparecimento do antígeno, foi observado o anticorpo correspondente. Foi ainda comprovada a identidade deste antígeno com o antígeno C de Shirachi (Vitvitski e colab., 1979).

O antígeno foi também encontrado por imunodifusão e por imunofluorescência no núcleo do hepatócito (Vitvitski e colab., 1979).

Recentemente, Spertini e Frei (1982) relataram o achado, também por uma técnica de imunodifusão, dotada de maior sensibilidade, de um antígeno sérico em todos os 26 doentes estudados com HNANB (19 hepatites agudas e 7 hepatites crónicas); o antígeno foi, ainda, encontrado num hemodador responsável por um dos casos de hepatite aguda pós-transfusional. Em 5 dos doentes com HNANB aguda, foi também verificado o aparecimento precoce do correspondente anticorpo. Estes marcadores não foram encontrados em 85 doentes com patologia hepática diversa, 25 dos quais com hepatite aguda vírica de diferente etiologia, nem em 40 indivíduos normais.

De grande interesse, pela perspectiva que encerram, são os trabalhos de Trepo e colab. (1981 a; 1982), relativos à existência de similitude antigénica entre o vírus NANB responsável pela hepatite de longa incubação e o vírus da HB. Assim, foi

observada a presença de reacções imunológicas cruzadas entre a determinante "e₃" do vírus da HB e um antígeno NANB, designado por isso NANBe Ag (Trepo e Lindberg, 1982). Paralelamente, foi também verificada a existência de um outro sistema imunológico semelhante ao HBc Ag/anti-HBc, por isso denominado NANBc Ag e anti-NANBc (Trepo e colab., 1981 a). Contudo, se em relação aos antígenos profundos do vírus NANB e do vírus da HB foi observada semelhança imunológica, ela não foi encontrada nos antígenos de superfície.

A presença dos marcadores do "core" e "e" do vírus NANB foi observada por Trepo e colab. (1981 a) e por Trepo e Lindberg (1982) em doentes com HNANB pós-transfusional e com hepatite crónica activa NANB.

Os trabalhos de Trepo e Lindberg sugerem, pois, que um dos vírus NANB possa ser aparentado com o vírus da HB, sendo incluído no grupo designado por "Hepadnavirus", que engloba, além do vírus da HB, outros vírus responsáveis por hepatite em certos animais – esquilo, marmota e pato de Pequim. A semelhança biológica desses vírus justifica o seu agrupamento numa mesma família.

Como foi anteriormente citado (ver pág. 83), Seelig e colab. (1982) referiram a presença nas fezes de um antígeno específico em 15 de 21 doentes com HNANB, tendo a pesquisa sido realizada por método radioimunológico; em 4 dos doentes a excreção fecal persistiu durante cerca de duas semanas, embora com carácter intermitente. Este método de diagnóstico teria utilidade nos casos de HNANB com transmissão fecal-oral.

Em suma, conquanto a investigação realizada nos últimos anos tenha permitido revelar novas possibilidades no diagnóstico serológico da HNANB, não estão ainda disponíveis marcadores válidos desta infecção. Torna-se, pois, prioritário preencher esta grave lacuna. A utilização de marcadores específicos no rastreio dos hemodadores possibilitaria, também, a redução da incidência da hepatite pós-transfusional.

4. Critérios de diagnóstico etiológico da Hepatite Aguda Vírica

Hepatite A – A presença do anti-HA IgM é suficiente para a afirmação do diagnóstico de infecção aguda pelo vírus da HA. A disponibilidade de métodos sensíveis, específicos e de fácil execução permitem hoje o rápido diagnóstico desta infecção. Por isso o aceitamos como critério de diagnóstico etiológico.

Hepatite B – No decurso do nosso comentário sobre os diversos marcadores séricos da infecção pelo vírus da HB sublinhamos o significado de cada um deles, a fase da infecção em que habitualmente estão presentes, a sua coexistência (Fig. 8) e, ainda, a importância do método laboratorial utilizado na pesquisa, pormenores de fundamental valor no diagnóstico serológico desta infecção.

Como foi, também, anteriormente mencionado, o estudo serológico fornece ainda indicadores que nos permitem uma avaliação mais correcta do prognóstico e do grau de contágio do doente.

Contrariamente ao que se verifica com a HA, a infecção pelo vírus da HB pode evoluir para a cronicidade. Esta eventualidade torna, assim, necessário o diagnóstico diferencial entre infecção aguda e infecção crónica.

A circunstância dos diversos marcadores séricos da infecção poderem estar presentes em diferentes estádios evolutivos da doença hepática provocada pelo vírus da HB levanta, por vezes, dificuldades de interpretação (Quadro XXXIX).

QUADRO XXXIX

Interpretação da presença conjugada dos marcadores séricos da infecção pelo vírus da HB

HBs Ag	HBe Ag	Anti-HBe	Anti-HBe*	Anti-HBs	Interpretação
+	+	—	—	—	Período de incubação ou fase inicial da HB aguda.
+	+	—	+	—	HB aguda, HB crónica ou portador crónico.
+	—	+ / —	+	—	Fase tardia da HB aguda, HB crónica ou portador crónico.
+	—	—	—	—	Portador crónico.
—	—	+	+	+	Convalescença da HB.
—	—	—	+	+	HB curada.
—	—	—	—	+	Imunizado por vacina ou HB curada, com perda do anti-HBe.
—	—	—	+	—	HB aguda após perda do HBs Ag, HB crónica ou HB curada, com ausência do anti-HBs.

* A determinação do anti-HBe IgM tem utilidade na diferenciação entre infecção recente e infecção anterior.

Adaptado de McCollum e Zuckerman (1981)

Por isso mesmo, o diagnóstico da infecção pelo vírus da HB não se deve apoiar unicamente no estudo serológico, tornando-se necessária a sua conjugação com outros parâmetros clínicos, epidemiológicos, bioquímicos e histológicos. Deste modo, será possível, na quase totalidade das situações, conhecer não apenas a etiologia, como ainda definir a fase evolutiva da infecção.

Tomamos como critério de diagnóstico etiológico da HB a presença sérica do HBs Ag na fase aguda da doença, com ausência do anti-HA IgM. É importante sublinhar que a ponderação de parâmetros clínicos, epidemiológicos e bioquímicos, em todos os casos estudados, tinha, previamente, permitido o diagnóstico de Hepatite Aguda Virica. Por outro lado, o estudo serológico foi, na quase totalidade dos doentes (94,3%), realizado nas primeiras quatro semanas de doença, na sua grande maioria nas primeiras duas semanas, fase da infecção em que o HBs Ag se encontra habitualmente presente, e a sua pesquisa foi efectuada por um método da maior sensibilidade.

A simultaneidade da pesquisa do anti-HA IgM, além de permitir o imediato rastreio das duas etiologias mais frequentes entre nós, possibilitou, ainda, excluir a eventualidade de uma HA ocorrer num portador assintomático do vírus da HB, situação, como se referiu, verificada num caso da nossa casuística (Quadro XIX).

Todos os 101 casos de HB, assim como o caso de HA e de HB simultâneas, possuíam anti-HBc em conjugação com o HBs Ag. No entanto, o conhecimento de que esse marcador pode estar associado ao HBs Ag, quer na infecção aguda, quer na infecção crónica, assintomática ou não (Quadro XXXIX), justifica, em nossa opinião, que a sua determinação pouco reforce o significado da presença do HBs Ag.

Em obediência a um critério estrito de diagnóstico não consideramos como suficiente para o diagnóstico de HB a presença isolada do anti-HBc num quadro de Hepatite Aguda Vírica, situação que registamos em 2 doentes da nossa casuística hospitalar (Quadro XIX). A titulação sérica deste anticorpo ou a determinação do anti-HBc IgM poderiam permitir, nessa eventualidade, a distinção entre infecção aguda e infecção crónica. Também o estudo da evolução dos marcadores, com ulterior aparecimento do anti-HBs, pode contribuir para a definição de infecção aguda.

A presença do anti-HBc e do anti-HBs associados na fase aguda de uma hepatite vírica não pode, também, ser aceite como indicador seguro de HB, já que são marcadores duradouros, reflectindo habitualmente convalescença ou infecção anterior curada. De igual modo, nesta circunstância, a titulação sérica do anti-HBc ou a determinação do anti-HBc IgM podem ajudar a definir a fase evolutiva da infecção.

A presença isolada do anti-HBs, marcador duradouro e de aparecimento geralmente tardio, não permite, obviamente, o diagnóstico de HB, traduzindo apenas prévio contacto com o vírus, quer por infecção natural, quer por imunização provocada.

Hepatite NANB— A não existência de marcadores séricos da infecção pelos vírus NANB, com aceitação unânime, faz com que o seu diagnóstico continue a ser baseado em critérios de exclusão. Assim, o diagnóstico de HNANB apenas deve ser formulado se outras causas de Hepatite Aguda Vírica podem, com segurança, ser afastadas.

5. Análise etiológica da casuística hospitalar estudada

O facto da casuística hospitalar estudada englobar doentes de todos os escalões de idade, desde 1 até 81 anos, com distribuição etária equitativa — 148 (49,3%) dos doentes tinham menos de 15 anos e 152 (50,7%) idade igual ou superior a 15 anos — permitiu uma visão da prevalência hospitalar das diversas etiologias da Hepatite Aguda Vírica na população em geral e não apenas em adultos.

Os critérios de diagnóstico estabelecidos, e anteriormente referidos, a oportunidade do estudo serológico, realizado em plena fase aguda da doença, e a utilização de um método de grande sensibilidade e especificidade na determinação dos vários marcadores víricos disponíveis, possibilitaram o correcto estudo etiológico e permitiram, ainda, apontar as dificuldades de diagnóstico que, por vezes, se nos deparam.

De salientar que os resultados do nosso estudo hospitalar de 300 casos de Hepatite Aguda Vírica (Quadros XIX, XXI e XXIV) foram altamente significativos ($P < 0,001$), o que reforça o seu valor.

Refira-se, na oportunidade, que alguns dos aspectos epidemiológicos da nossa casuística foram já comentados na primeira parte deste capítulo, a propósito da epidemiologia da HA, da HB e da HNANB (ver págs. 45 a 47 e Quadro XXV).

Hepatite A – A presença do anti-HA IgM possibilitou o diagnóstico de HA em 152 (50,6%) dos 300 doentes estudados (Quadro XIX), sendo pois a etiologia mais frequentemente encontrada. No entanto, a observação da distribuição etária dos doentes (Quadro XXI) mostrou que a infecção incide fundamentalmente nas idades mais baixas: 135 (88,8%) dos casos tinham menos de 15 anos e apenas 17 (11,2%) mais de 15 anos, sendo o limite etário superior de 28 anos registado em 2 doentes. Este aspecto do predomínio etário franco da HA na criança e no adolescente está em plena concordância com as prevalências etárias do anti-HA por nós determinadas na população portuguesa: acima dos 15 anos de idade mais de 90% da população possui o anti-HA, reflectindo desse modo infecção prévia e aquisição da imunidade específica. A HA deve, assim, ser considerada, entre nós, uma afecção pouco frequente na idade adulta, escalão etário em que a prevalência do anti-HA se avizinha dos 99% (Fig. 2).

A incidência da HA na nossa casuística hospitalar foi idêntica em ambos os sexos, o que apoia o conhecimento de que o sexo não constitui factor de diferente risco de infecção.

A comprovar a presença transitória do anti-HA IgM e o significado que assume como marcador de infecção aguda ou recente, foi negativa a repetição da sua pesquisa em 16 dos doentes com HA, 6 a 8 meses após a fase aguda da doença, enquanto o anti-HA total persistia positivo (Quadro XX).

Também pudemos verificar que a determinação isolada do anti-HA total no soro não permite o diagnóstico da HA, já que a sua presença tanto pode reflectir infecção aguda, como apenas infecção ocorrida anteriormente: todos os primeiros 111 doentes com Hepatite Aguda Vírica, da casuística hospitalar que estudamos, possuíam anti-HA total, conquanto apenas 58 correspondessem a casos de HA, comprovada pela presença concomitante do anti-HA IgM; nos restantes 53 casos, a presença do anti-HA total traduzia infecção anterior e imunidade adquirida, sendo nesses doentes negativa a pesquisa do anti-HA IgM.

Pela eventualidade de poder criar alguma incerteza no diagnóstico etiológico, merece comentário o achado de marcadores séricos da infecção pelo vírus da HB em 23 (15,1%) dos doentes com HA (Quadro XIX).

Um dos doentes, criança com 2 anos de idade, possuía o HBs Ag como único marcador de infecção pelo vírus da HB: o conhecimento anterior de se tratar de um portador assintomático e a presença isolada do HBs Ag, não acompanhada de outros marcadores da HB, em conjugação com a presença do anti-HA IgM, permitiram nesse doente o diagnóstico de HA num portador assintomático do vírus da HB. Este caso é exemplo evidente da necessidade da pesquisa sérica inicial englobar,

no mínimo, a determinação do anti-HA IgM e do HBs Ag. Se assim se não tivesse feito e o estudo etiológico tivesse ficado limitado à determinação do HBs Ag, como é ainda, entre nós, usual, o caso poderia erradamente ser julgado como de HB. Este ponto adquire particular importância em áreas com elevada prevalência de portadores do HBs Ag: Chan e colab. (1981), em Singapura, país em que a prevalência do HBs Ag é elevada (13%), referem ter encontrado 3 (4%) portadores do HBs Ag em 67 doentes com HA. Também numa casuística hospitalar estudada em Lisboa (Velosa e colab., 1982), 2 (5,1%) dos 39 doentes com HA, diagnosticada pela presença do anti-HA IgM, eram também portadores do HBs Ag.

Nos restantes 22 doentes com HA, que possuíam marcadores da infecção pelo vírus da HB, apenas estavam presentes anticorpos: anti-HBc e anti-HBs em 10 dos doentes, em 3 deles conjuntamente com anti-HBe, anti-HBs isolado em 6 e anti-HBc isolado nos 6 restantes doentes. A presença destes marcadores nesses 22 doentes deve, em nossa opinião, reflectir apenas infecção prévia pelo vírus da HB, particularmente os casos que possuíam anti-HBs, isolado ou associado ao anti-HBc. A situação endémica registada no País, em que, como mostramos (Fig. 2), quer a HA, quer a HB têm elevadas prevalências, permite explicar a possibilidade de aquisição fácil das duas infecções. Em 3 desses doentes apurou-se história familiar de hepatite: num caso, o pai tinha tido hepatite três anos antes e nos dois restantes doentes, que eram irmãos, a mãe tinha tido, também, anteriormente hepatite, o que permite encarar a possibilidade de exposição íntima à infecção pelo vírus da HB, que é a mais frequente no adulto (Quadro XXIV).

No entanto, a presença em 6 dos doentes com HA do anti-HBc isolado impede poder excluir, com segurança, em cada um desses casos, a eventualidade de HA e de HB simultâneas ou de HA ocorrendo num doente com HB crónica. Como foi referido, o critério de diagnóstico etiológico de HB que seguimos foi o da presença no soro do HBs Ag, na ausência do anti-HA IgM; no entanto, outros autores alargam o critério de diagnóstico à presença do anti-HBc, com particular relevo se é predominantemente da classe IgM ou se, com título sérico elevado, é seguido de aparecimento do anti-HBs (Muller e colab., 1978; Kryger e colab., 1980; Widman e colab., 1980; Koff e colab., 1982; Papaevangelou e colab., 1982; Bortollotti e colab., 1982, Alter e colab., 1982). Em 4 desses doentes procedeu-se também à pesquisa de marcadores "e", sendo negativa a sua determinação em todos eles, facto que reforça que o anti-HBc deveria, muito provavelmente, reflectir nesses casos infecção anterior.

Num estudo hospitalar efectuado por Caredda e colab. (1979) foi também referida a presença de marcadores de HB – anti-HBc e anti-HBs – em 16 (21,6%) de 74 doentes com HA. Esses dois marcadores foram, também, verificados por Weilland e colab. (1981) em 10 (11,9%) de 84 doentes com HA.

Hepatite B – A presença do HBs Ag, na ausência do anti-HA IgM, permitiu o diagnóstico de HB em 101 (33,7%) dos 300 doentes; todos os 101 doentes possuíam também anti-HBc (Quadro XIX).

A distribuição etária dos 101 casos de HB (Quadro XX) mostrou que 94 (93,1%) tinham idade igual ou superior a 15 anos, realçando, assim, que esta hepatite tem

incidência predominante no adulto. Acima dos 15 anos de idade, 61,8% dos casos de Hepatite Aguda Vírica estudados eram HB (Quadro XXIV). Este é, de resto, o panorama etário que se regista na quase totalidade dos países em que a transmissão vertical da infecção pelo vírus da HB não contribue de modo importante para a endemia. A acumulação de risco de contágio no decorrer da vida justifica que a infecção incida particularmente no adulto.

A incidência da HB foi maior no sexo masculino (60,4%) do que no sexo feminino (39,6%), em concordância com o registado em casuísticas hospitalares de outros países: Suécia (Norkrans e colab., 1979), Suíça (Widmer e colab., 1980), Grécia (Papaevangelou e colab., 1982) e Itália (Bortollotti e colab., 1982). Para essa maior frequência da HB no sexo masculino, podem contribuir a promiscuidade sexual e a toxicod dependência, com papel de relevo na transmissão da infecção e cuja importância é habitualmente maior no sexo masculino.

Em 20 (19,8%) dos 101 doentes com HB (Quadro XIX) verificou-se a presença simultânea do HBs Ag e do anti-HBs, em conjugação com o anti-HBc, na amostra sérica colhida na fase aguda da doença. Este aspecto imunológico, que na maioria das vezes se não verifica, por o anti-HBs ser habitualmente um marcador de aparecimento tardio (Hoofnagle e colab., 1974) (Fig. 8), foi também já referido por outros autores, embora com frequência inferior à registada por nós (Szmuness e colab., 1974; Katchaki e colab., 1980; McCollum e Zuckerman, 1981; Sollis, 1982).

Como se referiu anteriormente, em 75 dos 101 doentes com HB a pesquisa no soro do HBs Ag foi, simultaneamente, realizada por RIA e por electroimunodifusão (EID) na amostra inicial. Apenas em 34 (45,3%) desses 75 doentes foi positiva a determinação efectuada por EID. Este exemplo objectivo, em que mais de metade dos casos de HB estudados por nós não foram diagnosticados por EID, mostra bem a importância de se dever apenas utilizar métodos de pesquisa dotados de grande sensibilidade.

Como se pode observar no Quadro XXII, o HBe Ag e/ou o anti-HBe estavam presentes na amostra sérica inicial de 73 (72,3%) dos 101 doentes com HB da nossa casuística hospitalar, assim como no doente com HA e HB simultâneas. A circunstância de na primeira amostra, colhida na grande maioria dos casos nas primeiras duas semanas de doença, apenas se verificar a presença do HBe Ag, isolado ou associado, em 46 (45,5%) dos 101 doentes com HB, corrobora o conhecimento da curta duração deste marcador, sempre que a infecção assume evolução favorável.

No entanto, em 28 (27,7%) dos 101 doentes com HB não foi possível determinar qualquer dos marcadores "e" na amostra inicial, conquanto o método utilizado fosse provido de grande sensibilidade. Se em alguns dos casos se pode interpretar essa ausência como correspondendo a uma fase transitória entre o desaparecimento do HBe Ag e o aparecimento do anti-HBe, interpretação apoiada na evidência do anticorpo em amostras séricas recolhidas ulteriormente, noutros casos as determinações seguintes foram sempre negativas, sugerindo que, por vezes, o título sérico desses marcadores não atinge níveis suficientes para a sua detecção.

Foi ainda registada a presença simultânea dos dois marcadores "e" em quatro (4,0%) dos 101 doentes, circunstância considerada rara: em dois deles, o HBe Ag

desapareceu logo após, persistindo o anti-HBe, um terceiro doente faleceu com uma forma fulminante da doença e no quarto doente não foi possível repetir o estudo sérico.

Sollis (1982) refere ter, também, observado coexistência dos dois marcadores na fase aguda de 5 doentes com HB e Burck e Kosutic (1982) relatam igualmente essa presença simultânea em 12 (12,6%) de 96 doentes com HB, sendo, em ambos os trabalhos, o estudo efectuado por método radioimunológico.

O interesse principal da pesquisa do sistema "e" resulta, como anteriormente se disse, não apenas de poder servir como avaliador do grau de contagiosidade do doente, mas principalmente por poder ser um indicador do prognóstico da HB: a persistência do HBe Ag por mais de 8 a 10 semanas, particularmente se com títulos séricos elevados, pode sugerir evolução para a cronicidade, enquanto o aparecimento do anti-HBe é, geralmente, elemento favorável, embora sem excluir em definitivo persistência da infecção (Norkrans e colab., 1979 a; McCollum e Zuckerman, 1981; Deinhardt e Gust, 1982).

Hepatite não-A, não-B—A ausência do anti-HA IgM e de qualquer dos marcadores da infecção pelo vírus da HB permitiu o diagnóstico de HNANB em 23 doentes (7,7%) (Quadro XIX); como se referiu, foram excluídas nesses doentes outras causas de hepatite aguda.

A distribuição etária da HNANB (Quadro XXI) mostrou que esta infecção incide predominantemente no adulto: 87% dos doentes tinha mais de 15 anos. No entanto, a circunstância de 3 (13,0%) dos doentes com HNANB terem idade inferior a 9 anos permite chamar a atenção para a necessidade de se encarar, também, esta etiologia no diagnóstico da Hepatite Aguda Vírica na criança. A comparação da distribuição etária da HB com a da HNANB, ambas com predomínio na idade adulta (Quadro XXI) e do tipo de contágio apurado (Quadro XXV) evidencia similitude epidemiológica entre essas duas entidades. Quer na HB, quer na HNANB, a via parentérica foi, em cerca de metade dos casos, muito provavelmente, a via de contágio (Quadro XXV).

Foi idêntica a incidência da HNANB em ambos os sexos, como tem sido referido em outras casuísticas hospitalares (Bortollotti e colab., 1982; Papaevangelou e colab., 1982).

Hepatite A e Hepatite B simultâneas—A presença conjunta do anti-HA IgM, do HBs Ag, do HBe Ag e do anti-HBc na amostra inicial de soro examinada (Quadro XIX) e a evolução dos marcadores permitiu, numa criança com 3 anos de idade, formular o diagnóstico de HA e de HB simultâneas. O diagnóstico foi confirmado pela repetição da pesquisa realizada na primeira amostra e pelo estudo seriado dos marcadores séricos no decurso de um ano (Quadro XXIII). Verificou-se, assim, que, na segunda amostra, colhida 2 semanas após a inicial, o HBe Ag tinha desaparecido, surgindo em seu lugar o anti-HBe e mantendo-se os restantes marcadores; seis meses depois o anti-HA IgM e o HBs Ag tinham negativado, registando-se a presença conjunta do anti-HBc, do anti-HBs e do anti-HBe, marcadores que continuavam presentes na última determinação efectuada um ano após o início da doença. Assim, o estudo serológico revelou não apenas evolução imunológica

favorável, em concordância com a cura clínica verificada, como ainda o diagnóstico de HA e de HB simultâneas, permitindo, também, excluir a eventualidade da HA ter ocorrido num doente com infecção crónica pelo vírus da HB.

Embora pouco frequente, têm sido citados alguns casos idênticos, particularmente após ser possível dispor do marcador que permite o diagnóstico da HA.

Assim, Mathiesen e colab. (1979) referiram 3 (2,6%) casos de HA e de HB simultâneas numa casuística dinamarquesa de 115 doentes com Hepatite Aguda Vírica. Também Weiland (1981) relatou 2 casos ocorridos em Estocolmo: um registado numa casuística de 150 doentes (0,6%), na primeira metade da década de 70, e um outro num toxicómano, verificado numa casuística de 277 doentes (0,4%) estudados entre 1977 e 1978; Weiland referiu, ainda, uma criança de 9 anos que, logo após a cura de uma HA, teve uma HB. Mais recentemente, Piazza e colab. (1982) relataram um caso fatal, ocorrido numa técnica de laboratório, e sugeriram que a coexistência das duas infecções poderia transformar uma hepatite de grau moderado numa hepatite fulminante, por adição dos efeitos lesivos de cada um dos agentes.

A ocorrência simultânea de HA e de HB agudas num chimpanzé permitiu a Drucker e colab. (1979 a), estudarem a evolução clínica, analítica e histológica das duas infecções. O animal tinha sido inoculado experimentalmente com o vírus da HA, sendo casual a sua infecção pelo vírus da HB. A evolução da doença foi mais aguda do que a habitualmente verificada nesses animais, quando não é simultânea a infecção, as lesões histológicas mais marcadas e a excreção fecal do vírus da HA mais prolongada, o que de igual modo sugere que as duas infecções associadas possam condicionar maior gravidade. No entanto, outros autores não têm referido que a evolução clínica no Homem seja, nessa situação, habitualmente mais grave (Mathiesen e colab., 1979; Weiland, 1981), como de resto se verificou com o nosso doente.

A ocorrência da HA em doentes com infecção crónica pelo vírus da HB tem, naturalmente, maior possibilidade de se verificar do que as duas infecções com carácter agudo, já que dispensa a eventualidade de ambos os contágios se sucederem em momento próximo. Esta situação tem maior probabilidade de ser observada em áreas ou grupos em que seja elevada a prevalência do HBs Ag.

Assim, Hindman e colab. (1977) relataram um surto de HA numa instituição de deficientes mentais, com elevada prevalência de portadores crónicos do HBs Ag e em que foram registados, nesses portadores, oito casos de HA – 3 com icterícia e 5 anictéricos. De salientar que a evolução da HA foi idêntica, quer nos portadores, quer nos não portadores, não se tendo registado qualquer diferença na gravidade do quadro clínico.

Também a evolução clínica da HA observada na criança portadora do HBs Ag da nossa casuística hospitalar, foi, de igual modo, favorável; a HA evoluiu como habitualmente para a cura, persistindo, no entanto, o estado de portador do HBs Ag.

Recentemente foi descrito por Liaw e colab. (1982) um caso em que, pela primeira vez, foi admitido o diagnóstico de HB e de HANB simultâneas. Uma

enfermeira, após ter sido picada acidentalmente com uma agulha conspurcada com sangue de um hemodialisado crônico infectado, adoeceu 11 semanas depois com hepatite aguda; a pesquisa dos marcadores de HB e de HA, efectuada por método radioimunológico, foi negativa, tendo sido considerado o diagnóstico de HNANB. Após um intervalo de 12 semanas, verificou-se recaída do quadro clínico e analítico da hepatite aguda; a pesquisa dos marcadores da HB foi então positiva. Embora com a necessária reserva, pela impossibilidade de comprovar a etiologia NANB admitida como causa do quadro clínico inicial, pode encarar-se a eventualidade de HNANB e de HB com contágio simultâneo.

O aparecimento de HNANB num portador crônico de HBs Ag foi já referido por Alter e colab. (1982).

Hepatite não classificada – A existência de marcadores da infecção pelo vírus da HB, na ausência do HBs Ag e do anti-HA IgM, em 23 (7,7%) dos 300 doentes estudados (Quadro XIX), na sua maioria adultos (Quadro XXI) não permitiu, em nossa opinião, o esclarecimento definitivo da etiologia em causa: 2 doentes possuíam anti-HBc, 1 deles tendo também anti-HBe, 17 doentes tinham simultaneamente anti-HBc e anti-HBs, registando-se, ainda, a presença do anti-HBe em 3 deles, e 4 doentes tinham apenas anti-HBs. A distribuição etária (Quadro XXI) e a análise da provável fonte de contágio (Quadro XXV) mostraram, ainda, semelhança com os aspectos registados na HB e na HNANB.

Conquanto o nosso critério de diagnóstico tivesse apenas considerado como HB os casos que possuíam HBs Ag, na ausência do anti-HB IgM, é admissível que os 2 doentes que possuíam anti-HBc, não acompanhado de HBs Ag, fossem também casos de HB. De referir que, em ambos os doentes, a pesquisa do HBs Ag foi realizada na fase aguda da doença: em 1 doente às 2 semanas e no outro às 6 semanas de doença, período em que ainda é habitual a presença do antígeno no soro.

A determinação do título sérico do anti-HBc durante a evolução da doença ou a pesquisa do anti-HBc IgM poderiam ter contribuído para definir se a presença do anti-HBc traduzia infecção recente ou infecção anterior. Também o estudo seriado dos marcadores poderia fornecer o diagnóstico, caso se verificasse ulteriormente o aparecimento do anti-HBs; não foi, no entanto, possível obter amostras de soro tardias desses 2 doentes.

Na realidade, a maioria dos autores de diversos países consideram, também, como critério de diagnóstico de HB, a presença isolada do anti-HBc na fase aguda da doença, particularmente se com título sérico elevado ou se presente o anti-HBc IgM ou, ainda, se se verifica o aparecimento do anti-HBs na fase de convalescência (Muller e colab., 1978; Norkrans e colab., 1979; Kryger e colab., 1980; Weiland e colab., 1981; Bortolotti e colab., 1982; Papaevangelou e colab., 1982; Alter e colab., 1982; Koff e colab., 1982).

Em relação aos 21 restantes doentes, 17 com anti-HBc associado ao anti-HBs e 4 apenas com anti-HBs (Quadro XIX), julgamos que a presença desses marcadores, em plena fase aguda da doença, deveria reflectir infecção prévia pelo vírus da HB, não estando relacionada com a infecção presente no momento do estudo. Como foi

anteriormente referido, o anti-HBs é, habitualmente, um marcador tardio da infecção pelo vírus da HB, traduzindo infecção anterior curada. De mencionar que um doente portador do anti-HBs e do anti-HBc e uma doente portadora apenas do anti-HBs tinham sido submetidos a repetidas transfusões de sangue anos antes, as quais poderiam eventualmente ter sido veículo do vírus da HB.

Em nossa opinião esses 21 doentes eram, todos ou quase todos, casos de HNANB em doentes previamente infectados pelo vírus da HB,

A situação registada evidencia as dificuldades do diagnóstico etiológico que, por vezes, podem surgir, e que apenas a descoberta de marcadores séricos específicos para os vírus NANB poderá resolver. No entanto, como se referiu, nos casos em que estava presente o anti-HBc, o estudo da evolução do título sérico ou a determinação do anti-HBc IgM poderiam de modo importante ter contribuído para a definição etiológica.

Embora o critério habitual do diagnóstico serológico da HNANB, e que foi por nós seguido, seja a ausência de anti-HA e de marcadores de infecção pelo vírus da HB, alguns autores aceitam a possibilidade de HNANB na presença de marcadores séricos da infecção pelo vírus da HB, desde que a interpretação da sua existência seja reflectir infecção anterior.

Assim, Muller e colab. (1978) consideram que a presença do anti-HBs, isolado ou associado ao anti-HBc, na fase aguda da doença não exclue o diagnóstico de HNANB. Igual posição assumem Norkrans e colab. (1979), Kryger e colab. (1980) e Weiland e colab. (1981).

A presença do anti-HBs isolado não impediu o diagnóstico de HNANB em 3 (4,8%) dos 63 casos estudados por Norkrans e colab. (1979), nem em 1 dos 10 casos referidos por Kryger e colab. (1980). Quinze (23,8%) de 63 casos de HNANB, considerados por Weiland e colab. (1981), possuíam marcadores de infecção pelo vírus da HB: 12 possuíam anti-HBc e anti-HBs, 1 anti-HBs isolado e 2 eram portadores crónicos do HBs Ag, com diagnóstico conhecido anteriormente à situação aguda. Alter e colab. (1982) referem também a presença de marcadores de infecção pelo vírus da HB em 37 (38,5%) de 96 doentes considerados como tendo HNANB: 1 (1,0%) possuía HBs Ag e anti-HBc IgG, 3 (3,1%) possuíam anti-HBs isolado, 8 (8,3%) possuíam anti-HBc IgG e 25 (26,0%) possuíam anti-HBc e anti-HBs. Pode, assim, concluir-se das dificuldades que, por vezes, surgem no diagnóstico etiológico da Hepatite Aguda Vírica.

Utilizamos no nosso trabalho um critério de diagnóstico estrito de HNANB. É importante frisar que, se considerássemos como HNANB os casos de hepatite em que estava presente o anti-HBs, associado ao não ao anti-HBc, a incidência da HNANB elevar-se-ia praticamente para o dobro.

Distribuição etiológica por idades – A distribuição etiológica por idades (Quadro XXIV) permitiu concluir que, até aos 15 anos, a etiologia quase exclusiva foi a HA: 91,2% dos casos.

Após a idade de 15 anos, a etiologia mais frequente foi a HB (61,8%). A HA representou neste escalão etário apenas 11,2% dos casos, tendo como limite etário

superior, registado em 2 doentes, 28 anos. Assim, deve-se considerar, no momento presente, a HA afecção pouco frequente ou rara no adulto.

A HNANB representou 13,2% dos casos com idade superior a 15 anos, encarando apenas os doentes que não possuíam quaisquer marcadores de infecção pelos vírus da HA e da HB, critério por nós seguido. Se tivéssemos usado um critério de diagnóstico menos restrito e tivéssemos aceite como tendo também esta etiologia a Hepatite Aguda Vírica registada nos 20 doentes da casuística, com mais de 15 anos, que possuíam anti-HBs, isolado ou associado ao anti-HBc – respectivamente, em número de 3 e de 17 doentes –, a incidência da HNANB no adulto elevar-se-ia para 26,3% aspecto que nos parece importante realçar.

Foi, também, no adulto que se observou a quase totalidade dos casos em que o diagnóstico serológico apresentou dificuldades de interpretação: 13,8% dos doentes com idade superior a 15 anos não tiveram o diagnóstico etiológico definido, não tendo sido possível estabelecer com segurança o diagnóstico diferencial entre HB e HNANB. O estudo evolutivo dos marcadores da infecção pelo vírus da HB, a determinação do anti-HBc IgM e, fundamentalmente, a disponibilidade de marcadores séricos da HNANB poderão eliminar ou, pelo menos, atenuar essas dificuldades.

6. Comparação da casuística hospitalar estudada com outras casuísticas hospitalares

As casuísticas hospitalares portuguesas de Hepatite Aguda Vírica foram, na sua quase totalidade, apoiadas na determinação sérica do HBs Ag, o que permite apenas considerar dois grandes grupos etiológicos: HB e hepatites não B. Acresce, ainda, que nesses trabalhos a pesquisa do HBs Ag foi efectuada por métodos de baixa sensibilidade. Apenas, recentemente, foi apresentada uma casuística de 84 casos em que o estudo serológico foi alargado a outros marcadores da HB e da HA e efectuado por método radioimunológico (Velosa e colab., 1982).

Carneiro de Moura e Beatriz Abreu estudaram, em 1971, uma casuística de 33 casos, com idades entre 8 e 72 anos (idade média 33 anos). Foi verificada, por electroimunodifusão, a presença do HBs Ag em 8 (24,2%) dos doentes.

Beatriz de Abreu e colab. (1978 a), num estudo alargado a uma maior casuística – 150 doentes, com idades entre 4 e 83 anos (idade média 34,6 anos) – e em que a pesquisa do HBs Ag foi realizada por electroimunodifusão e por hemaglutinação directa, observaram uma maior incidência da HB em adultos: 82 (67.8%) dos 121 doentes com idade superior a 20 anos tinham esta etiologia.

Um terceiro estudo de revisão, realizado também em Lisboa por Joana Quaresma e Ana do Valle (1980), que incidiu numa casuística de 181 doentes, com idade superior a 4 anos (86 doentes entre 4 e 19 anos e 95 com mais de 20 anos), permitiu concluir que, até aos 19 anos, apenas 10,5% dos casos possuíam HBs Ag, nenhum desses doentes tendo idade inferior a 9 anos. Nos adultos, a incidência da HB foi cerca de três vezes superior (32,6%). A pesquisa do HBs Ag foi também efectuada por electroimunodifusão.

Mais recentemente, Proença e colab. (1982) reviram 506 casos, todos do sexo feminino, hospitalizados nos Hospitais Cívicos de Lisboa; 94 doentes tinham entre 10 e 14 anos e 412 doentes entre 15 e 65 anos. A prevalência do HBs Ag, na grande maioria dos casos pesquisado por electroimunodifusão, foi de 20,2% no grupo etário entre 10 e 14 anos e de 38,1% no grupo etário superior.

As casuísticas nacionais referidas não fornecem, por isso, grande informação sobre a prevalência hospitalar existente. A utilização de apenas um marcador, o HBs Ag, e a sua pesquisa por métodos de menor sensibilidade explicam a baixa prevalência da HB referida na quase totalidade dos trabalhos — apenas no estudo de Beatriz Abreu e colab. se pode considerar real a prevalência da HB em adultos: 67,8%. Como em nenhum dos trabalhos foram pesquisados outros marcadores, acresce que as conclusões permitiram apenas classificar as hepatites agudas como HBs Ag positivas ou negativas, o que é manifestamente insuficiente.

Posterior aos nossos trabalhos preliminares sobre a prevalência hospitalar da Hepatite Aguda Virica (Lecour e colab., 1981; 1981 a; 1982; 1982 a; 1982 f), foi revista por Velosa e colab. (1982) uma casuística hospitalar de 84 doentes, com idades entre 6 e 74 anos (idade média 26 anos); o estudo foi realizado pelo método radioimunológico, com utilização dos vários marcadores da HA e da HB. Os resultados mostraram que 40 (48%) dos 89 doentes tinham HB, 39 (46%) HA e 5 (6%) HNANB; dois dos casos considerados como HB tinham apenas anti-HBc. De referir, ainda, que 2 (5,1%) dos 39 doentes com HA eram também portadores crónicos do HBs Ag.

Os resultados encontrados por Velosa e colab. podem considerar-se sobreponíveis aos da nossa casuística, particularmente se se tiver em atenção que a idade média dos doentes incluídos nesse estudo foi superior à da nossa casuística, diluindo, assim, a importância da incidência da HA, muito mais frequente nas idades baixas.

A maior parte das casuísticas registadas em diversos países, com variado nível sócio-económico e higiénico (Quadro XL) incidiu em doentes com idade superior a 15 anos, na sua grande maioria adultos. Apenas na casuística hospitalar registada em S. Paulo (Koff e colab., 1982) 60% dos doentes tinha idade inferior a 12 anos. Nas casuísticas de Hanover (Muller e colab., 1978) e de Pádua (Bortolotti e colab., 1982), conquanto também incluíssem doentes com idade inferior a 15 anos, estes eram em muito pequeno número. Essa circunstância tornou aconselhável que a nossa casuística fosse dividida em dois grandes escalões etários: menos de 15 anos e mais de 15 anos de idade, possibilitando, assim, uma comparação mais objectiva e real.

Por outro lado, embora as casuísticas estrangeiras fossem apoiadas num estudo serológico correcto, com recurso ao método radioimunológico na determinação dos marcadores, os critérios de diagnóstico da HB e da HNANB foram de uma maneira geral mais latos que os critérios que utilizamos.

Assim, a maioria dos autores consideraram suficiente para o diagnóstico de HB a presença no soro do anti-HBc isolado, na fase aguda da hepatite (Muller e colab., 1978; Kryger e colab., 1980; Widmar e colab., 1980; Koff e colab., 1982) e seguida

QUADRO XL

Incidência da HA, da HB e da HNANB em casuísticas hospitalares de diversos países

País	Cidade	Nº de casos	Idade anos	HA %	HB %	HNANB %	Referência
Alem. Ocidental	Hanover	329	1-80 ¹	17	64 ²	19 ³	Muller e colab., 1978
Brasil	São Paulo	295	60% < 12 a.	62	21 ²	17 ³	Koff e colab., 1982
Dinamarca	Copenhague	72	15-69	37	49 ²	14	Kryger e colab., 1980
Estados Unidos	Los Angeles	295	≥ 16	10	48 ²	42 ³	Alter e colab., 1982
Grécia	Atenas	514	16-75	20	60 ²	20	Papaevangelou e colab., 1982
Itália	Pádua ⁴	330	> 10	23	60 ²	15	Borttolotti e colab., 1982
Japão	Shinshu	122	18-70	20	34 ²	46	Kawahara, 1980
Suécia	Gotemburgo ⁴	479	15-68	22	62 ²	13 ³	Norkrans e colab., 1979
Suíça	Zurique ⁴	207	> 15	25	49 ²	13 ³	Widmer e colab., 1980
Portugal	Porto ⁵	300	1-14	91	5	2	Presente estudo
		148	15-81	11	62	13	

¹ Apenas 16 doentes tinham < 10 anos de idade. ² inclui casos com anti-HBc isolado. ³ Inclui casos com anti-HBs, isolado ou associado ao anti-HBc. ⁴ Não incluídos casos não classificados: 2% na casuística de Pádua, 3% na de Gotemburgo e 13% na de Zurique. ⁵ O total das percentagens não atinge 100% por não incluir 23 doentes com hepatite não classificada e 1 doente com HA e HB simultâneas.

do aparecimento do anti-HBs na fase de convalescença (Widmar e colab., 1980; Papaevangelou e colab., 1982; Bortolotti e colab., 1982); a existência do anti-HBc IgM foi também critério de diagnóstico para Alter e colab. (1982).

Também em relação ao critério de diagnóstico da HNANB, a presença no soro, na fase aguda da doença, do anti-HBs, isolado ou associado ao anti-HBc, particularmente se de tipo IgG, não obstou ao diagnóstico, por ser aceite traduzir infecção anterior e não infecção aguda (Muller e colab., 1978; Norkrans e colab., 1979; Widmer e colab., 1980; Koff e colab., 1982).

Essa maior latitude dos critérios de diagnóstico etiológico reflecte-se necessariamente em dois pontos: aumenta a frequência dos casos de HB e de HNANB, como ainda permite, na maioria dessas casuísticas a não consideração de uma rubrica de hepatites não classificadas. Como se referiu, as hepatites que aceitamos como não classificadas eram hepatites que, na fase aguda da doença, possuíam anti-HBs e/ou anti-HBc, na ausência do HBs Ag e do anti-HA IgM, a quase totalidade delas sendo provavelmente HNANB.

Atendidos estes dois pontos prévios – grupos etários abrangidos nas casuísticas estrangeiras e critérios de diagnóstico etiológico utilizados –, as diferenças observadas entre os nossos resultados e os registados em outros países reflectem fundamentalmente a situação epidemiológica local e a importância que assumem alguns modos de contágio, particularmente a transmissão da HB em resultado da toxicod dependência e da prática homossexual, fenómenos sociais hoje frequentes em países considerados desenvolvidos.

A existência na Grécia e em Itália de elevada endemia de HA (Frosner e colab., 1979. Vranckx, 1981) (Quadro XXVIII) e de HB (Wewalka e colab., 1979; Sobeslavski, 1980) (Quadros XXXII, XXXVI e XXXVII), permite compreender a similitude dos nossos resultados com as casuísticas hospitalares desses países mediterrânicos, as quais, como foi referido, se reportam essencialmente a doentes

com mais de 15 anos de idade. A HA é, ainda, nesses países, afecção com predomínio na infância, estando a quase totalidade da população adulta imunizada por infecção anterior. No entanto, nos últimos anos, a prevalência da infecção pelo vírus da HA tem vindo a declinar na Grécia, como resultado da melhoria das condições de vida da população local, o que justifica que, paralelamente com a diminuição global do número de casos de HA, se observe, também, que a doença começa a surgir com maior frequência no adulto jovem, como consequência de ser cada vez maior o número de indivíduos que atingem a idade adulta sem terem sido infectados (Papaevangelou e colab., 1982). Também em Itália se observou idêntico declínio da prevalência da infecção pelo vírus da HA (Bortolotti e colab., 1982), assim também se explicando que se registre maior incidência da HA acima dos 15 anos do que na nossa casuística.

A circunstância da casuística de S. Paulo (Koff e colab., 1982) abranger na sua maioria crianças (60% dos casos tinha menos de 12 anos de idade) e de não ter sido referida a discriminação etária das várias etiologias, obriga a fazer a comparação com os nossos resultados globais (Quadro XIX) para a tornar mais objectiva. A maior incidência da HA observada em S. Paulo, é facilmente explicada pelas graves carências sócio-higiênicas existentes nessa grande metrópole.

Em relação aos países do norte e centro da Europa, em que a HB é a hepatite mais frequente no adulto, a diferença fundamental com a nossa casuística reside na maior incidência da HA nesse escalão etário – entre 17% na Alemanha Ocidental (Muller e colab., 1978) e 37% na Dinamarca (Kryger, 1980). O elevado nível sócio-higiênico presente nesses países justifica que uma grande percentagem da população não tenha sido infectada e atinja não imunizada a idade adulta, vindo muitas vezes a contrair a doença após deslocações temporárias a áreas com elevada endemia.

De salientar, ainda, que nas casuísticas sueca, de Norrans e colab. (1979) e suíça, de Widmer e colab. (1980), são consideradas como não classificadas, respectivamente, 3% e 13% das hepatites agudas, conquanto esses autores tivessem aceite que a presença do anti-HBs, isolado ou associado ao anti-HBc, na fase aguda da doença, não objectava ao diagnóstico de HNANB.

O aspecto mais saliente das casuísticas hospitalares americana (Alter e colab., 1982) e japonesa (Kawahara, 1980) são a grande incidência da HNANB, respectivamente, de 42% e de 46%.

Embora o critério de diagnóstico da HNANB seguido por Alter e colab. tenha permitido a inclusão de casos com marcadores de infecção pelo vírus da HB, desde que fosse aceite reflectirem apenas infecção anterior, a incidência da HNANB pode considerar-se elevada. É, no entanto, no Japão que esta etiologia alcança a sua maior expressão, sendo causa de quase metade dos casos de Hepatite Aguda Vírica, o que permite admitir que a infecção NANB possa ser endémica nesse país.

Com a discussão do significado e do valor de cada um dos marcadores séricos da HA e da HB e com a análise da nossa casuística hospitalar de 300 casos de Hepatite Aguda Vírica, julgamos ter podido definir critérios de diagnóstico serológico,

mostrar a incidência das várias etiologias, na criança e no adulto, e apontar incertezas de diagnóstico que eventualmente surgem.

A rapidez de aquisição de conhecimentos verificada nos últimos anos permite encarar com optimismo as dificuldades de diagnóstico que, muito provavelmente, poderão ser vencidas a breve prazo. A descoberta de marcadores da HNANB é marco que se torna prioritário ultrapassar e que em muito poderá contribuir para esse objectivo.

RESUMO E CONCLUSÕES

O nosso trabalho sobre Hepatite Virica incidiu fundamentalmente em dois aspectos: epidemiologia e diagnóstico etiológico.

No âmbito da epidemiologia determinamos, pela primeira vez, a prevalência da infecção pelos vírus da HA e da HB na população portuguesa do Continente e em alguns grupos considerados de alto risco de infecção.

No âmbito do diagnóstico etiológico foi estudada uma casuística de 300 doentes hospitalizados por Hepatite Aguda Virica, com o objectivo de conhecer a prevalência hospitalar das diversas etiologias, avaliar os métodos laboratoriais disponíveis, mostrar as dificuldades de diagnóstico e apontar a metodologia a seguir no estudo etiológico da doença, aspectos que, entre nós, também não tinham sido ainda considerados.

O estudo epidemiológico incidiu em indivíduos aparentemente normais, de ambos os sexos, naturais e residentes em áreas urbanas e rurais de todos os distritos do Continente, sendo a prevalência da infecção pelo vírus da HA determinada pela pesquisa do anti-HA em 1770 indivíduos, com idades entre 1 e 84 anos e escalonados em oito grupos etários, e a prevalência da infecção pelo vírus da HB determinada pela pesquisa do HBs Ag em 1440 indivíduos, com idades entre 15 e 84 anos e escalonados em cinco grupos etários, e pela pesquisa do anti-HBs em 1980 indivíduos, com idades entre 1 e 84 anos e escalonados em oito grupos etários.

O estudo da prevalência da infecção pelo vírus da HB foi ainda realizado em quatro grupos considerados de alto risco, em que foram determinados os marcadores séricos da infecção: em 50 toxicómanos, em 100 doentes mentais internados, em 42 hemodialisados crónicos e no pessoal de duas Unidades de Hemodiálise: 11 médicos e 10 enfermeiras.

O estudo etiológico abrangeu 300 doentes de ambos os sexos, hospitalizados por Hepatite Aguda Virica, na sua grande maioria oriundos da área do Grande Porto. Os doentes tinham idades entre 13 meses e 81 anos: 148 (49,3%) dos doentes tinham idade inferior a 15 anos (idade média 6,8 anos) e 152 (50,7%) dos doentes tinham idades entre 15 e 81 anos (idade média 33,4 anos).

A determinação dos marcadores séricos estudados – anti-HA total, anti-HA IgM, HBs Ag, anti-HBs, anti-HBc, HBe Ag e anti-HBe – foi efectuada por método radioimunológico em fase sólida.

Os resultados obtidos permitem concluir que, na população portuguesa do Continente:

A infecção pelo vírus da HA é endémica, como o comprova a elevada prevalência do anti-HA de 84,9%.

As prevalências etárias do anti-HA alcançam rapidamente valores elevados, superando 90% após a idade de 15 anos; após a idade de 30 anos pode considerar-se que praticamente toda a população portuguesa (99%) foi já infectada (Fig. 2).

A endemia da infecção pelo vírus da HA tem distribuição homogénea em todo o Continente, sendo idênticos os valores registados no litoral e no interior do País, quer em áreas de predomínio urbano, quer em áreas de predomínio rural (Fig. 3).

A prevalência do anti-HA é idêntica em ambos os sexos (Quadro V).

A endemia da infecção pelo vírus da HA é semelhante à verificada em países europeus da orla mediterrânica (Quadro XXVIII e Fig. 5).

A grande maioria das infecções pelo vírus da HA não tem tradução clínica, sendo apenas revelada pelo aparecimento do anti-HA.

A infecção pelo vírus da HB é, também, endémica: cerca de um quarto da população portuguesa possui marcadores séricos da infecção e, acima dos 15 anos de idade, quase um terço da população foi já infectada (Quadros VI e IX e Fig. 2).

A infecção pelo vírus da HB ocorre predominantemente após a adolescência, sendo baixa a sua incidência na criança (Fig. 2).

O modelo de prevalência etária do HBs Ag e do anti-HBs sugere que a transmissão vertical da infecção não desempenhe, entre nós, papel de relevo na manutenção da endemia.

A prevalência do HBs Ag (1,25%) pode considerar-se intermédia, situando-se entre as baixas prevalências registadas nos países do norte e do centro da Europa e as prevalências mais elevada registadas em países europeus do leste e da orla mediterrânica (Quadro XXXIII).

A prevalência global do anti-HBs é elevada (24,3%), atingindo na população maior de 15 anos o valor de 30,2% (Quadro IX).

Tal como se verifica com a prevalência do HBs Ag, a prevalência do anti-HBs situa-se entre as baixas prevalências registadas nos países do norte e do centro da

Europa e as prevalências mais elevadas registadas em países europeus do leste e da orla mediterrânica (Quadros XXXVI e XXXVII e Fig. 6).

Contrariamente ao observado com a infecção pelo vírus da HA, a endemia da infecção pelo vírus da HB tem diferente incidência regional: a maior prevalência verifica-se no distrito de Lisboa, logo seguido pelos distritos do norte do País, quer do litoral, de predomínio urbano e maior desenvolvimento sócio-económico, quer do interior, de predomínio rural (Fig. 4).

A prevalência etária do HBs Ag declina após os 40 anos (Quadro VIII).

Enquanto a prevalência do HBs Ag é mais elevada no sexo masculino (2,04%), do que no sexo feminino (0,78%) (Quadro VII), a prevalência do anti-HBs é idêntica em ambos os sexos (Quadro X).

A grande maioria das infecções pelo vírus da HB não tem, também, tradução clínica, sendo apenas revelada pelo aparecimento no soro dos marcadores víricos específicos.

A baixa prevalência do HBe Ag (5,6%) nos portadores assintomáticos do HBs Ag sugere que, na grande maioria desses portadores, é escassa a actividade replicadora, com conseqüente menor virulência e baixa contagiosidade.

A atitude a tomar em face de um portador crónico assintomático do HBs Ag deverá ser fundamentalmente condicionada pelo seu grau de contagiosidade. Assim, se poderão evitar ou minimizar eventuais prejuízos de ordem familiar, social ou profissional.

A prevenção da endemia da infecção pelos vírus da HA e da HB está dependente da melhoria do nível sócio-económico e higiénico e da educação sanitária da população.

A generalização do abastecimento de água e do saneamento, em condições adequadas, a todo o País é, especificamente, medida prioritária para a erradicação da endemia da infecção pelo vírus da HA. A situação actualmente observada em alguns países europeus (Fig. 5) é exemplo da consecução desse objectivo.

A importância que a via parentérica assume, como meio de transmissão da infecção pelo vírus da HB (Quadro XXV), realça a necessidade de estabelecimento de normas de higiene a nível hospitalar ou de qualquer outro local de prestação de cuidados de saúde e seu cumprimento estrito.

A utilização nas terapêuticas parentéricas de material irrecuperável e a obrigatoriedade do rastreio dos hemodadores ser apenas apoiado por métodos de pesquisa do HBs Ag de grande sensibilidade são, entre outras, medidas importantes na

prevenção da infecção pelo vírus da HB. De considerar, ainda, que o recrutamento dos hemodadores deverá excluir os dadores remunerados.

A elevada prevalência da infecção pelo vírus da HB verificada nos toxicómanos (Quadro XI) e nos hemodialisados (Quadro XVI) salienta a importância de que esses grupos se revestem como reservatório humano da infecção, com eventual repercussão na comunidade.

O grave panorama registado nas Unidades de Hemodiálise estudadas (Quadros XVI e XVIII) torna imperativa a tomada de medidas urgentes que permitam a erradicação da infecção pelo vírus da HB nesses departamentos. A situação observada em alguns países europeus, em que a incidência actual da infecção nas Unidades de Hemodiálise é baixa, é exemplo da realização desse objectivo.

A circunstância da infecção pelo vírus da HB incidir com maior predomínio em determinadas actividades profissionais no âmbito da saúde (Quadro XVIII) justifica, também nesses grupos, uma prevenção mais cuidada.

A vacinação contra a HB é medida complementar de grande interesse que poderá contribuir para a prevenção da epidemia. A sua indicação no momento actual não é generalizada, mas restrita aos grupos sociais sujeitos a maior risco de exposição.

Embora não seja conhecida a prevalência real da infecção pelos vírus NANB, a similitude da sua transmissão com a da infecção pelo vírus da HB (Quadro XXV), justifica que a maioria das medidas referidas na prevenção da infecção pelo vírus da HB tenha, também aqui, pleno cabimento.

A HA foi a hepatite aguda mais frequentemente encontrada nos doentes hospitalizados: cerca de metade (50,6%) dos 300 casos de Hepatite Aguda Vírica estudados tinham esta etiologia (Quadro XIX).

A HB correspondeu a cerca de um terço dos casos estudados (33,7%) (Quadro XIX).

Os restantes casos corresponderam fundamentalmente a HNANB e a hepatites não classificadas, ambas em igual percentagem (7,7%) (Quadro XIX).

A incidência etiológica da Hepatite Aguda Vírica é, no entanto, diferente na criança e no adulto. Assim, até aos 15 anos de idade, a HA é quase exclusiva (91,2%), podendo considerar-se raras ou pouco frequentes outras etiologias. Acima dos 15 anos de idade, a HB é a hepatite mais frequente (61,8%), seguida pela HNANB (13,2%) e pelo grupo de hepatites não classificadas (13,8%); a HA é nesse escalão pouco frequente (11,2%), devendo ser considerada rara após os 30 anos (Quadro XXIV).

A incidência real da HNANB no adulto deverá, contudo, ser bastante superior da citada. A aceitação dum critério de diagnóstico serológico menos restrito que o utilizado, teria permitido classificar como HNANB a quase totalidade das hepatites não classificadas do adulto, o que elevaria para cerca do dobro a sua incidência nesse grupo etário.

A determinação dos marcadores séricos da Hepatite Aguda Vírica deve ser efectuada apenas por métodos de grande sensibilidade.

O diagnóstico serológico da HA deve ser apoiado na determinação do anti-HA IgM, marcador apenas de infecção aguda ou recente. A determinação isolada do anti-HA total não tem utilidade para o diagnóstico etiológico.

O estudo etiológico da Hepatite Aguda Vírica deve abranger, no mínimo, a determinação simultânea do anti-HA IgM e do HBs Ag, permitindo, assim, não apenas o rastreio imediato das duas etiologias mais frequentes entre nós, como ainda evitar erros de diagnóstico. A eventualidade da ocorrência da HA em portadores crónicos do HBs Ag ou a simultaneidade das duas infecções agudas, situações observadas na nossa casuística, justificam o critério serológico referido.

Na interpretação do estudo serológico da Hepatite Aguda Vírica deve-se valorizar o método de pesquisa utilizado e a fase da doença em que foi realizado o estudo, que deverá ser precoce.

A determinação do HBe Ag e do anti-HBe tem principal utilidade como informadora do prognóstico e do grau de contagiosidade.

A determinação do anti-HBc é fundamental nos casos em que a pesquisa do anti-HA IgM e do HBs Ag foi negativa.

Em alguns casos de Hepatite Aguda Vírica a determinação seriada dos marcadores durante a evolução da doença ou a determinação do anti-HBc IgM podem contribuir para o esclarecimento da etiologia.

No momento actual, o diagnóstico de HNANB deve somente ser aceite se excluídas com segurança não apenas a HA e a HB, mas outras eventuais etiologias de hepatite aguda, particularmente o vírus Epstein-Barr, o vírus citomegálico e outras causas que se revistam de toxicidade hepática.

Torna-se urgente a definição de marcadores víricos que permitam o diagnóstico serológico da HNANB.

SUMMARY AND CONCLUSIONS

The aim of this work was to study the epidemiology of the Viral Hepatitis in Portugal, an investigation not previously done in this country.

In the epidemiologic study, we determined the prevalence of the Hepatitis A virus (HAV) infection and the prevalence of Hepatitis B virus (HBV) infection in the Portuguese population. The study concerned apparently normal individuals, of both sexes, born and living in urban and rural areas of all provinces of the country.

For the prevalence of HAV infection, anti-HAV was searched in 1770 individuals, ranging from 1 to 84 years-old and divided in 8 age-groups.

For the prevalence of HBV infection, HBs Ag was determined in 1440 individuals, ranging from 15 to 84 years-old and divided in 5 age-groups, and anti-HBs was determined in 1980 individuals, ranging from 1 to 84 years-old and divided in 8 age-groups.

The prevalence of HB viral markers was also studied in 4 high-risk groups: 50 drug addicts, 100 mental in-patients, 44 chronic haemodialysed patients and the staff of 2 Haemodialysis Units (11 doctors and 10 nurses).

We also studied the etiology of 300 consecutive patients, admitted in a Department of Infectious Diseases, with Acute Viral Hepatitis (AVH). The patients were of both sexes, ages between 13 months and 81 years-old: 148 (49.3%) patients were under 15 years-old (median age 6.8 years) and 152 (50.7%) were over 15 years-old (median age 33.4 years).

Viral markers – anti-HA, anti-HA IgM, HBs Ag, anti-HBs, anti-HBc, HBe Ag and anti-HBe – were detected by solid phase radioimmunoassay (RIA) method.

Results show that:

HAV infection is endemic as shown by the high anti-HAV prevalence (84.9%).

Anti-HAV age-prevalences reach high rates early, being higher than 90% in people older than 15. In the population older than 30 the prevalence is 99% (Fig. 2).

No significant differences between prevalence in littoral and interior or urban and rural areas were found (Fig. 2).

Anti-HAV prevalence is similar for both sexes (Table V).

HAV infection endemic level is similar to that found in the European Mediterranean countries (Table XXVIII; Fig. 5).

Most HAV infections are subclinical, only detected by the presence of anti-HA.

HBV infection is also endemic: about 25% of the all Portuguese population and 32% of the people over 15 years-old have HB viral markers (Table VI and IX; Fig. 2).

Children have a low incidence of the HBV infection, which occurs mainly beyond the age of 15 years (Fig. 2).

HBs Ag and anti-HBs age-prevalences suggest that vertical transmission does not play an important role in the Portuguese.

HBs Ag prevalence (1.25%) is higher than those found in Northern and Central European countries and lower than those found in Mediterranean and Eastern European countries (Table XXXIII).

Anti-HBs global prevalence is high (24.3%), being 30.2% in the population over 15 years-old (Table IX).

Anti-HBs prevalence also lay between those in the Northern and Central European countries and those in the Mediterranean and Eastern countries (Tables XXXVI and XXXVII; Fig. 6).

Regional prevalences show Lisbon, in the South, and the Northern region as the areas of higher endemicity. In the Northern region there are no apparent differences between littoral and interior or urban and rural areas (Fig. 4).

The HBs Ag prevalence declines in the people over 40 years-old (Table VIII).

HBs Ag prevalence is higher in males (2.04%) than in females (0.78%) (Table VII). Anti-HBs prevalence is similar for both sexes (Table X).

Most HBV infections are subclinical, only detected by the presence of specific viral markers.

The HBe Ag low prevalence (5.6%), in HBs Ag asymptomatic carriers, suggest that, in most of them, viral replication is slow, which implies low infectious capacity and virulence.

The social, professional and familiar management of the HBs Ag carriers must take in consideration its infectious capacity in order to minimize handicaps.

Improvement of the socio-economic and hygienic levels, along with sanitary education, is critical to eradicate HAV and HBV infections. Concerning HAV infection, present situation in Scandinavia is a good demonstration of this.

Good sanitation, covering all the country, is the paramount measure for the eradication of HAV endemic.

The role of parenteric transmission of HBV infection points to the necessity of strict hygienic rules in hospital practices (Table XXV).

Use of disposable material and high-sensitivity tests for blood donors screening, among others, are important measures in the prevention of HBV infection. Only volunteers blood donors should be accepted.

The high HBV prevalence in drug addicts (Table XI) and in chronic hemodialysed patients (Table XVI) shows how important these groups are as reservoirs of the infection, with potential repercussion in the community.

The high incidence of HBV infection in the Portuguese Hemodialysis Units studied (Tables XVI and XVIII) imposes urgent intervention in order to control the infection in these departments. Low prevalence of HBV infection in Hemodialysis Units in some European countries is a good piece of evidence that this prophylaxis is possible.

The high incidence of HBV infection in health care workers (Table XVIII) calls for a careful protection of these groups.

HB vaccination is another important measure to fight the endemic. Indications for its use are, at present, restricted to high-risk groups.

Although the actual prevalence of Non-A, Non-B (NANB) virus infection is unknown, the similarity of its epidemiology with the HBV (Table XXV), justifies the adoption of similar preventive measures.

HA was the one most frequently found among the in-patients studied with AVH: 50.6% of the 300 cases. HB was found in 33.7%. The remaining had NANB hepatitis (HNANB) and hepatitis non-classified in equal percentage (7.7%) (Table XIX).

Etiological incidence of AVH in children is different from the adult: 91.2% of the cases in the younger than 15 are HA, other etiologies being rare. In those older than 15 years, HB is the most frequent (61.8%), followed by HNANB (13.2%) and by a group of non-classified hepatitis (13.8%); in this age group, HA has a low incidence (11.2%), being rare over 30 years (Table XXIV).

HNANB incidence in adults must be much higher than the reported. The acceptance of a less restrict serologic diagnostic criterium should allow to classify as HNANB most of the non-classified hepatitis in adults, which would double the incidence of HNANB in that age group.

Only high-sensitivity methods should be employed in the detection of Viral Hepatitis markers.

Anti-HAV IgM, as a marker of acute or recent infection, should be used for the serologic diagnosis of HA. A single detection of anti-HAV total has no place in the diagnosis.

For the etiological diagnosis of AVH simultaneous detection of anti-HAV IgM and HBs Ag must be done. This allows not only to screen the two most common etiologies in Portugal but also to avoid errors in diagnosis. Occurrence of HA in a chronic carrier of HBs Ag or simultaneous infection with both virus, as observed in this study, justify this criterium.

For the interpretation of the serologic diagnosis of AVH it should be kept in mind the method used and the delay between the onset of the disease and the moment of the serum sampling.

HBe Ag and anti-HBe have fundamental prognostic and infectivity value.

In cases in which anti-HAV IgM and HBs Ag are absent, anti-HBc determination is mandatory.

In some cases of AVH, serial determination of the viral markers during the evolution of the disease or the determination of anti-HBc IgM may contribute to clarify the etiology.

At present, the HNANB diagnosis should only be accepted if HAV, HBV and other possible etiologies, such as Epstein-Barr virus, cytomegalovirus and toxics, could be excluded.

It is urgent to define viral markers for the serologic diagnosis of HNANB.

AGRADECIMENTO

A nossa primeira palavra de agradecimento é dirigida ao Professor Doutor Tomé Ribeiro, sob cuja orientação docente temos trabalhado desde 1979 e que nos sugeriu o projecto de investigação. Dele recebemos permanente estímulo e apoio e provas de grande confiança pessoal e no âmbito da docência. Nos momentos de maior desânimo, a sua amizade e os seus conselhos foram para nós valiosa ajuda. Ao dedicar-lhe o nosso trabalho procuramos, de maneira singela, exprimir a nossa gratidão e prestar a nossa homenagem.

Ao Professor Doutor Cerqueira Magro o nosso agradecimento por todo o apoio e interesse manifestado na realização do trabalho. Debaixo da sua orientação iniciamos a formação hospitalar há já longos anos no Serviço de Clínica Médica. Mais tarde, no Serviço de Doenças Infecciosas, sob a sua direcção, sempre dele continuamos a receber provas inextinguíveis de confiança pessoal e profissional e valioso ensinamento.

Ao Professor Doutor Joaquim Maia o nosso agradecimento pela sua grande ajuda na apreciação estatística dos resultados, o que, uma vez mais, muito nos sensibilizou.

À Senhora Dr.^a Izolett Amaral, Directora do Laboratório de Radioisótopos da Faculdade de Medicina do Porto, o nosso reconhecimento. A efectivação deste trabalho é bem testemunho do seu espírito aberto à investigação, procurando sempre, de maneira franca e pronta, fazer cumprir a missão que cabe ao laboratório que superiormente dirige.

À Senhora Engenheira D. Maria Amélia Rodrigues, técnica-investigadora do Laboratório de Radioisótopos, que connosco colaborou na montagem das várias técnicas laboratoriais utilizadas na determinação radioimunológica dos marcadores da Hepatite Vírica, e a quem depois competiu essa determinação, o agradecimento pela valiosa ajuda e o apreço pelas qualidades profissionais evidenciadas.

À Fundação Calouste Gulbenkian o nosso agradecimento pelo apoio recebido, sem o qual não teria sido viável a realização de grande parte do trabalho. Muito particularmente ao Ex.^{mo} Senhor Dr. Ribeiro dos Santos, Director do Serviço de Ciência da Fundação, a expressão do reconhecimento pelo interesse manifestado pelo objectivo e âmbito do nosso projecto de investigação.

Ao Professor Doutor Machado Vaz, ilustre consultor da Fundação Calouste Gulbenkian, o nosso sentido agradecimento por todo seu apoio. A sua

compreensão pela finalidade do nosso trabalho é, para nós, motivo de um reconhecimento que a amizade com que sempre nos tem distinguido ainda mais realça.

Aos Directores Distritais de Saúde, Directores dos Centros de Saúde, às Direcções Clínicas do Hospital de Conde Ferreira e dos Hospitais Distritais de Bragança, de Évora, de Mirandela e de Viseu, ao Director do Centro de Estudos e Profilaxia da Droga do Porto, a todos os médicos e pessoal de enfermagem que connosco colaboraram na selecção dos indivíduos utilizados no estudo epidemiológico e procederam à recolha das amostras de soro, dando-nos sempre uma total colaboração, o nosso agradecimento. Seja-nos permitido salientar o apoio manifestado pelo Ex.mo Senhor Dr. António Sendas, então Director de Saúde do Distrito do Porto, a quem expressamos uma vez mais o nosso reconhecimento.

Aos médicos e pessoal de enfermagem do Serviço de Doenças Infecciosas em que trabalhamos, e cuja colaboração no estudo da casuística hospitalar foi inexcelsível, e ao pessoal do Laboratório de Radioisótopos que nos acolheu com amizade, a nossa gratidão.

À Senhora D. Maria da Luz Dias, secretária da Clínica das Doenças Infecciosas da Faculdade de Medicina do Porto, o nosso reconhecimento por toda a sua ajuda, quer na recolha dos dados, quer na preparação final do manuscrito. A sua capacidade e a sua total dedicação foram por nós vivamente apreciadas.

À Senhora D. Conceição Serra Cabral, catalogadora do Serviço de Doenças Infecciosas do Hospital de S. João, o agradecimento pelo seu apoio na preparação e ordenação da documentação clínica utilizada.

A todos aqueles que, com a sua amizade ou com o seu estímulo, contribuíram para a realização do trabalho, a nossa sentida gratidão.

BIBLIOGRAFIA

- AACH, R., LANDER, J. et al. (1978) – "Transfusion-transmitted viruses: interim analysis of hepatitis among transfused and nontransfused patients". In Vyas, G., Cohen, S., Schmid, R. (eds). *Viral Hepatitis*, pp. 383-396 (New York, The Franklin Institut Press)
- AACH, R., SZMUNESS, W. et al. (1981) – "The transfusion-transmitted viruses study: serum alanine aminotransferase of donors in relation to the risk of non-A, non-B hepatitis in recipients". *N. Eng. J. Med.*, 304, 989-994
- ABREU, B., SANGUINO, C. (1978) – "Antigénio e anticorpo da hepatite B – frequência e subtipos em 137 indivíduos saudáveis da Guiné-Bissau". *J. Méd.*, 96, 575-578
- ABREU, B., BAPTISTA, A., MOURA, C. (1978 a) – "Evolução de 150 casos de hepatite aguda vírica". *J. Méd.*, 97, 810-816
- ALBERTI, A., DIANA, S. et al. (1978) – "Detection of a new antibody system reacting with Dane particles in hepatitis B virus infection". *Br. Med. J.*, II, 1056-1058
- ALBERTI, A., DIANA, S. et al. (1979) – "Changes in hepatitis B virus DNA polymerase in relation to the outcome of acute hepatitis type B". *Gut*, 20, 190-195
- ALBERTI, A., REALDI, G. et al. (1980) – "Dane particle-precipitating antibodies in hepatitis B virus infection". In Bianchi, L., Gerok, W. et al. (eds). *Virus and the Liver*, pp. 59-66 (Lancaster, MTP Press, Ld)
- ALLEMAND, H., VUITTON, D. et al. (1979) – "Epidemiologie de l'hepatite A: étude sérologique dans une population française". *Nouv. Presse Méd.*, 8, 3535-3538
- ALMEIDA, J., CHRISHOLM, G. et al. (1971) – "Possible airborne spread of serum-hepatitis virus within a hemodialysis unit". *Lancet*, II, 849-850
- ALMEIDA, J., RUBENSTEIN, D., STOTT, E. (1971 a) – "New antigen-antibody system in Australia-antigen positive hepatitis". *Lancet*, II, 1224-1228
- ALTER, H., HOLLAND, P. et al. (1972) – "Post-transfusion hepatitis after exclusion of commercial and hepatitis B antigen positive donors". *Ann. Intern. Med.*, 77, 691-699
- ALTER, H., PURCELL, R. et al. (1975) – "Clinical and serological analysis of transfusion-associated hepatitis". *Lancet*, II, 838-841
- ALTER, H., PURCELL, R. et al. (1978) – "Transmissible agent in non-A, non-B hepatitis". *Lancet*, I, 454-463
- ALTER, H. (1980) – "The infectivity of the healthy hepatitis B surface antigen carrier". In Bianchi, L., Gerok, W. et al. (eds). *Virus and the Liver*, pp. 261-266 (Lancaster, MTP Press, Ltd)
- ALTER, H., PURCELL, R. et al. (1981) – "Donor transaminase and recipient hepatitis – Impact on blood transfusion services". *JAMA*, 246, 630-634
- ALTER, M., GERETY, R. et al. (1982) – "Sporadic non-A, non-B hepatitis: frequency and epidemiology in an urban U.S. population". *J. Infect. Dis.*, 145, 886-893
- ALVARADO, A., CERVANTES, H. et al. (1978) – "Infección por virus B en una Unidad de Hemodialisis". *Prensa Med. Mex.*, 43, 83-88
- ARAÚJO, A., MENDES, A., CLEMENTE, P. (1970) – "Serologia Au em doadores de sangue". *O Médico*, 56, 542-545
- ARNOLD, W. (1981) – "The significance of hepatitis B infection in drug addicts". In Krugman, S., Sherlock, S. (eds). *Proceedings of the European Symposium on Hepatitis B*, pp. 75-82 (Merck, Sharp & Dohme Intern.)

- BARBARA, J., HOWELL, D. et al. (1977) – "A comparison of different methods of screening blood donations for HBs Ag". *Vox Sang*, 32, 4-9
- BÁRCENA, R., SUÁREZ, E. et al. (1982) – "Post-transfusion non-A, non-B hepatitis: clinical presentation and secondary chronic liver disease". 17th Meeting of the European Association for the Study of the Liver. Abstracts of papers: Abstract n° 2, p. 3. Goteborg, 9-11 Sept.
- BARIN, F., DENIS, F. et al. (1980) – "Early asymptomatic hepatitis A in Senegalese children". *Lancet*, II, 212-213
- BARKER, L., MAYNARD, J. et al. (1975) – "Hepatitis B virus infection in chimpanzees: titration of subtypes". *J. Infect. Dis.*, 132, 451-458
- BARR, A., DOW, B., MACVARISH, I. (1979) – "HBs Ag detection – results of comparative large scale testing of blood donations". *Medical Laboratory Sciences*, 36, 109-114
- BEASLEY, R., STEVENS, C. et al. (1975) – "Evidence against breast-feeding as a mechanism of vertical transmission of hepatitis B". *Lancet*, II, 740-743
- BEASLEY, R., STEVENS, C. (1978) – "Vertical transmission of HBV and interruption with globulin". In Vyas, G., Cohen, S., Schmid, R. (eds). *Viral Hepatitis*, pp. 333-345 (New York, The Franklin Institut Press)
- BENJUMEA, F., ROMERO, J. (1982) – "Técnicas para la valoración de los marcadores de riesgo de la hepatitis viral". In Albertino, R., Pesquera, F. et al. (eds). *Serología de las hepatitis virales: significación clínica y epidemiológica*, pp. 51-64 (Sevilla: Servicio de Medicina Nuclear de la Ciudad Sanitaria "Virgen del Rocío")
- BERGMAN, L., THOMAS, W. et al. (1972) – "Nonviral hepatitis in patients maintained by long-term dialysis". *Arch. Intern. Med.*, 130, 96-100
- BERMAN, M., ALTER, H. et al. (1979) – "The chronic sequelae of non-A, non-B hepatitis". *Ann. Intern. Med.*, 91, 1-6
- BERNINGER, M., HAMMER, M. et al. (1982) – "An essay for the detection of the DNA genome of hepatitis B virus in serum". *J. Med. Virol.*, 9, 57-68
- BLANCK, R., REAM, N., CONRAD, M. (1979) – "Hepatitis B antigen and antibody in heroin users". *Amer. J. Gastroent.*, 71, 164-167
- BLUMBERG, B., ALTER, H., VISNICH, S. (1965) – "A «new» antigen in leukemia sera". *JAMA*, 191, 541-546
- BLUMBERG, B., GERSTLEY, B. et al. (1967) – "A serum antigen (Australia antigen) in Down's syndrome, leukemia and hepatitis". *Ann. Intern. Med.*, 66, 924-931
- BONINO, F., HOYER, B. et al. (1982) – "Hepatitis B virus DNA in the sera of HBs Ag carriers: a marker of active hepatitis B virus replication in the liver". *Hepatology*, 1, 386-391
- BORTOLOTTI, F., CADROBBI, P. et al. (1982) – "Epidemiological aspects on acute viral hepatitis in northern Italy". *Scand. J. Infect. Dis.*, 14, 161-164
- BRADLEY, D., MAYNARD, J. et al. (1977) – "Serodiagnosis of viral hepatitis A: detection of acute-phase immunoglobulin M antihepatitis A virus by radioimmunoassay". *J. Clin. Microbiol.*, 5, 521-530
- BROWN, S., STIMMEL, B. et al. (1974) – "Immunologic dysfunction in heroin addicts". *Arch. Intern. Med.*, 134, 1001-1006
- BURCK, V., KOSUTIC, Z. (1982) – "Dynamics of HBe Ag and anti-HBe during acute hepatitis B infection". VIII International Congress of Infectious and Parasitic Diseases. Abstract of papers: Abstract n° 14:44, pp. 234. Stockholm, 7-11 June
- BURKE, D., SNITBHAN, R. et al. (1981) – "Age-specific prevalence of hepatitis A virus antibody in Thailand". *Am. J. Epidem.*, 113, 245-249
- BURRELL, C., TONKIN, R. et al. (1977) – "Prevalence of antibody to hepatitis B surface antigen among staff in an Edinburgh Hospital". *Journal of Hygiene (Cambridge)*, 28, 57-68
- BURRELL, C. (1980) – "Serological markers of hepatitis B infection". *Clinics in Gastroenterology*, 9 (1), 47-63
- CAETANO, M., MATEUS, M. (1972) – "Pesquisa do antígeno Austrália em 2040 doadores de sangue". *O Médico*, 65, 860-862

- CAREDDA, F., MONFORTE, A. et al. (1979) – "Epidemiology of non-A, non-B hepatitis". *Lancet*, II, 1380
- CARREÑO, V., VASQUEZ, M. et al. (1980) – "Anti-HAV prevalence in healthy people in Spain". *Gastroenterology*, 79, 1101
- CARREÑO, V., NAVARRO, A. et al. (1980 a) – "Virus da hepatitis B y personal hospitalario". *Rev. Clin. Esp.*, 157, 179-182
- CHAN, S., OON, C., SEAH, C. (1981) – "Acute viral hepatitis in Singapore". *Lancet*, II, 469
- CHERUBIN, C., PURCELL, R. et al. (1972) – "Acquisition of antibody to hepatitis B antigen in three socioeconomically different medical populations". *Lancet*, II, 149-151
- CHERUBIN, C., DIENSTAG, J., SZMUNESS, W. (1978) – "Antibody to hepatitis A and B in children in New York City". *Pediatrics*, 61, 781-783
- COCKBURN, W. (1981) – "The epidemiology of hepatitis B in Europe". In Krugman, S., Sherlock, S. (eds). *Proceedings of the European Symposium on Hepatitis B*, pp. 5-16 (Merck, Sharp & Dohme Intern.)
- COMISSÃO DE COORDENAÇÃO DA REGIÃO NORTE (dados fornecidos). Porto, 1981
- COREY, L., STAMM, W. et al. (1975) – "HBs Ag negative hepatitis: relation to Epstein-Barr virus". *N. Eng. J. Med.*, 293, 1273-1278
- COUGHLIN, G. VAN DETH, A. et al. (1980) – "Liver disease and "e" antigen in HBs Ag carriers with chronic renal failure". *Gut*, 21, 118-122
- COUTINHO, R., LEFEBER-SCHUT, L. et al. (1981) – "The significance of hepatitis B infection among male homosexuals in Amsterdam". In Krugman, S., Sherlock, S. (eds). *Proceedings of the European Symposium on Hepatitis B*, pp. 65-74 (Merck, Sharp & Dohme Intern.)
- CRASKE, J., SPOONER, R., VANDERVELDE, E. (1978) – "Evidence for existence of at least two types of factor VIII – associated non-B transfusion hepatitis". *Lancet*, II, 1051-1052
- CROSNIER, J., JUNGERS, R. et al. (1981) – "A randomized, placebo-controlled trial of hepatitis B surface antigen vaccine in French haemodialysed unit-I: staff members". *Lancet*, I, 455-460
- CROSNIER, J., JUNGERS, P. et al. (1981 a) – "A randomized, placebo-controlled of hepatitis B surface antigen in French haemodialysed unit-II: hemodialysed patients". *Lancet*, I, 797-800
- DAMJANOVIC, V., ROSS, M., BRUMFITT, W. (1979) – "Studies on antibody to hepatitis A virus in children and adults in London". *Infection*, 7, 267-272
- DANE, D., CAMERON, C., BRIGGS, M. (1970) – "Virus-like particles in serum of patients with Australia-antigen associated hepatitis". *Lancet*, I, 695-698
- DARANI, M., GERBER, M. (1974) – "Hepatitis B antigen in vaginal secretions". *Lancet*, II, 1008
- DEINHARDT, F., GUST, I. (1982) – "Viral hepatitis". *Bull. W.H.O.*, 60, 661-691
- DENES, A., SMITH, J. et al. (1978) – "Hepatitis B infection in physicians". *JAMA*, 239, 210-212
- DICK, S., TAMBURRO, C., LEEVY, C. (1974) – "Hepatitis B antigen in urban-caught mosquitoes". *JAMA*, 229, 1627-1629
- DIENSTAG, J., ALAAMA, A. et al. (1977) – "Etiology of sporadic hepatitis B surface antigen-negative hepatitis". *Ann. Intern. Med.*, 87, 1-6
- DIENSTAG, J., SZMUNESS, W. et al. (1978) – "Hepatitis A virus infection: new insights from sero-epidemiology studies". *J. Infect. Dis.*, 137, 328-340
- DIENSTAG, J., BHAN, A. et al. (1979) – "Circulating immune complexes in non-A, non-B hepatitis". *Lancet*, I, 1265-1267
- DIENSTAG, J. (1979) – "Hepatitis A virus". In Popper, H., Schaffner, F. (eds). *Progress in Liver Disease* (6), pp. 343-370 (New York, Grune and Stratton)
- DRUCKER, J., COURSAGET, P. et al. (1979) – "Hépatite virale de type A chez l'enfant: étude séro-épidémiologique dans une population urbaine française". *Nouv. Press Med.*, 8, 1735-1738
- DRUCKER, J., TABOR, E. et al. (1979 a) – "Simultaneous acute infections with hepatitis A and hepatitis B viruses in a chimpanzee". *J. Infect. Dis.*, 139 338-342
- DUERMEYER, W., VEEN, J., KOSTER, B. (1978) – "ELISA in hepatitis A". *Lancet*, I, 823-824
- EASTWOOD, J., CURTIS, J. et al. (1968) – "Hepatitis in a maintenance hemodialysis unit". *Ann. Intern. Med.*, 69, 59-66

- FAVERO, M., DEANE, N. et al. (1981) – "Effect of multiple use of dialyzers on hepatitis B incidence in patients and staff". *JAMA*, 245, 166-167
- FAWAZ, K., GRADY, G. et al. (1975) – "Repetitive maternal-fetal transmission of fatal hepatitis B". *N. Eng. J. Med.*, 293, 1357-1359
- FEINSTONE, S., KAPIKIAN, A., PURCELL, R. (1973) – "Hepatitis A: detection by immune electron microscopy of a virus-like antigen associated with acute illness". *Science*, 182, 1026-1028
- FEINSTONE, S., KAPIKIAN, A. et al. (1975) – "Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B". *N. Eng. J. Med.*, 292, 767-770
- FEINSTONE, S., BARKER, L., PURCELL, R. (1979) – "Hepatitis A and B". In Lemette, E., Schmidt, N. (eds). *Diagnostic Procedures for Viral, Rickettsial and Chlamydial Infections*, pp. 879-910 (Washington, Am. Public Health Assoc., 5th ed.)
- FERREIRA, W., PINTO, A., SIMÕES, E. (1981) – "Estudos de hepatites por vírus B em Portugal". *J. Soc. Ciências Méd. Lisboa*, 145, 513-581
- FLEHMIG, B., RANKE, M. et al. (1979) – "A solid-phase radioimmunoassay for detection of IgM antibodies to hepatitis A virus". *J. Infect. Dis.*, 140, 169-175
- FROSNER, G., OVERBY, L. et al. (1972) – "Seroepidemiological investigation of patients and family contacts in an epidemic of hepatitis A". *J. Med. Virol.*, 1, 163-173
- FROSNER, G., BUCHHOLZ, H., GERTH, H. (1975) – "Prevalence of hepatitis B antibody in prostitutes". *Am. J. Epidemiol.*, 102, 241-250
- FROSNER, G., WILLERS, H. et al. (1978) – "Decrease in incidence of hepatitis A infections in Germany". *Infection*, 6, 259-260
- FROSNER, G., PAPAEOANGELOU, G. et al. (1979) – "Antibody against hepatitis A in seven European countries – I – Comparison of prevalence data in different age groups". *Am. J. Epidemiol.*, 110, 63-69
- FROSNER, G., DEINHARDT, F. et al. (1980) – "Laboratory diagnosis of hepatitis A infection". In Bianchi, L., Gerok, W. et al. (eds). *Virus and the Liver*, pp. 17-26 (Lancaster, MTP Press Ltd.)
- FULFORD, K., DANE, D. et al. (1973) – "Australia antigen and antibody among patients attending a clinic for sexually transmitted diseases". *Lancet*, I, 1470-1473
- GALBRAITH, R., PORTMANN, B. et al. (1975) – "Chronic liver disease developing after outbreak of HBs Ag negative hepatitis in Hemodialysis Unit". *Lancet*, II, 886-890
- GALBRAITH, R., DIENSTAG, J. et al. (1979) – "Non-A, non-B hepatitis associated with chronic liver disease in a Hemodialysis Unit". *Lancet*, I, 951-953
- GARIBALDI, E., RABMUSSEN, C. et al. (1972) – "Hospital acquired serum hepatitis". *JAMA*, 219, 1577-1580
- GERLICH, W., LUER, W. et al. (1980) – "Diagnosis of acute and inapparent hepatitis B virus infections by measurement of IgM antibody to hepatitis B core antigen". *J. Infect. Dis.*, 142, 95-101
- GILES, J., KRUGMAN, S. (1969) – "Viral hepatitis – immunoglobulin response during the course of the disease". *JAMA*, 208, 497-503
- GITNIK, G., GOLDBERG, L. et al. (1976) – "The liver and the antigens of hepatitis B". *Ann. Intern. Med.*, 85, 488-496
- GOODMAN, R., AHTONE, J., FINTON, R. (1982) – "Hepatitis B transmission from dental personal to patients: unfinished business". *Ann. Intern. Med.*, 96, 119
- GOUDEAU, A. (1982) – "Transmission mère-enfant du virus de l'hépatite B". *Nouv. Presse Méd.*, 11, 3051-3054
- GOUVÊA, P., SANTOS, A., REYS, L. (1970) – "O antígeno Austrália em Moçambique – estudo numa população de hemodadores". *Rev. Ciências Médicas (Lourenço Marques)*, 3, 163-175
- GRADY, G., US NATIONAL HEART AND LUNG INSTITUTE COLLABORATIVE STUDY GROUP (1976) – "Relation of 'e' antigen to infectivity of HBs Ag positive inoculations among medical personnel". *Lancet*, II, 492-494
- GRAU, A., BERTOMEU, F. et al. (1982) – "Estudio epidemiológico de la hepatitis A mediante la determinación del anticuerpo anti-VHA". *Rev. Clin. Esp.*, 165, 11-13

- GROB, P. (1981)—"The significance of Hepatitis B infection in patients on hemodialysis or with renal transplants". In Krugman, S., Sherlock, S. (eds). *Proceedings of the European Symposium on Hepatitis B*, pp. 39-53 (Merck, Sharp & Dohme Intern.)
- GUST, I. (1978)—"Recent developments in hepatitis A". *Pathology*, 10, 299-306
- GUST, I., LEHMANN, N., LUCAS, C. (1978)—"Relationship between prevalence of antibody to hepatitis A antigen and age: a cohort effect?". *J. Infect. Dis.*, 138, 425-426
- GUST, I., LEHMANN, N. (1979)—"Seroepidemiology of infection with hepatitis A and B viruses in an isolated Pacific population". *J. Infect. Dis.*, 139, 559-563
- HADLER, S., SORLEY, D. et al. (1981)—"An outbreak of hepatitis B in a dental practice". *Ann. Intern. Med.*, 95, 133-138
- HANSSON, B., CALHOUN, J. et al. (1981)—"Serodiagnosis of viral hepatitis A by a solid-phase radioimmunoassay specific for IgM antibodies". *Scand. J. Infect. Dis.*, 13, 5-9
- HANSSON, B., MOESTRUP, T. et al. (1982)—"Infection with delta agent in Sweden: introduction of a new hepatitis agent". *J. Infect. Dis.*, 146, 472-478
- HAVENS, W. (1956)—"Viral hepatitis: multiple attacks in a narcotic addict". *Ann. Intern. Med.*, 44, 199-203
- HERRERA, C., HERNANDEZ, J. (1982)—"Distribución epidemiológica de los diferentes marcadores de la hepatitis viral en la población normal y de alto riesgo de nuestro medio". In Albertino, R., Pesquera, F. et al. (eds). *Serología de las hepatitis virales: significación clínica y epidemiológica*, pp. 65-83 (Sevilla: Servicio de Medicina Nuclear de la Ciudad Sanitaria "Virgen del Rocío")
- HESS, G., BORN, M. et al. (1979)—"Hepatitis B virus markers among family contacts of asymptomatic HBs Ag carriers". *Scand. J. Gastroent.*, 14, 373-378
- HINDMAN, S., MAYNARD, J. et al. (1977)—"Simultaneous infection with type A and B hepatitis viruses". *Am. J. Epidemiol.*, 105, 135-139
- HIRSCHMAN, S. (1974)—"The biochemistry of hepatitis B antigen". In Schaffner, F., Sherlock, S., Leevy, C. (eds). *The liver and its diseases*, pp. 133-148 (Stuttgart, George Thieme, 2nd ed.)
- HOOFNAGLE, J., GERETY, R., BARKER, L. (1973)—"Antibody to hepatitis B virus core in man". *Lancet*, II, 869-873
- HOOFNAGLE, J., GERETY, R. et al. (1974)—"Antibody to hepatitis B core antigen: a sensitive indicator of hepatitis B virus replication". *N. Engl. J. Med.*, 290, 1336-1340
- HOOFNAGLE, J., SEEF, L. et al. (1978)—"Type B hepatitis after transfusion with blood containing antibody to hepatitis B core antigen". *N. Engl. J. Med.*, 293, 1379-1383
- HOOFNAGLE, J. (1980)—"Hepatitis B surface antigen and antibody". In Bianchi, L., Gerok, W. et al. (eds). *Virus and the Liver*, pp. 27-37 (Lancaster, MTP Press, Ltd)
- IWARSON, S., FROSNER, G. et al. (1978)—"The changed epidemiology of hepatitis A infection". *Scand. J. Infect. Dis.*, 10, 155-156
- IWARSON, S. (1981)—"Hepatitis B in institutionalized, mentally retarded individuals". In Krugman, S., Sherlock, S. (eds). *Proceedings of the European Symposium on Hepatitis B*, pp. 83-93 (Merck, Sharp & Dohme Intern.)
- JAFFE, J. (1980)—"Drug addiction and drug abuse". In Goodman and Gilman. (eds). *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, pp. 535-585 (New York, MacMillan Publ., 6th ed.)
- JANZEN, J., TRIPATZIS, I. et al. (1978)—"Epidemiology of hepatitis B surface antigen and antibody to HBs Ag in hospital personnel". *J. Infect. Dis.*, 137, 261-265
- JIMENEZ-SAENZ, M., HERRERAS, J. et al. (1981)—"Papel del virus A en la genesis de las hepatitis crónicas y distribución de sus anticuerpos en la población adulta española". *Rev. Clin. Esp.*, 162, 269-270
- KATCHAKI, J., SIEM, T. et al. (1980)—"Detection and significance of anti-HBc in the blood bank: preliminary results of a controlled prospective study". *J. Virological Methods*, 2, 119-125
- KAWAHARA, K. (1980)—"Serological and clinical studies of sporadic acute viral hepatitis type A". *Japanese J. Gastroent.*, 77, 1604-1613
- KERR, D., BURRELL, C. et al. (1982)—"Use of immunoglobulin with high content of antibody to hepatitis B surface antigen". *Brit. Med. J.*, 285, 951-954

- KESSLER, H., TSIQUAYE, K. et al. (1982) – "Hepatitis A and B at the London Zoo". *J. Infection*, 4, 63-67
- KEW, M. (1978) – "Hepatoma and the HBV". In Vyas, G., Cohen, S., Schmid, R. (eds). *Viral Hepatitis*, pp. 439-450 (New York, The Franklin Institut Press)
- KHUROO, M. (1980) – "Study of an epidemic of non-A, non-B hepatitis – Possibility of another human hepatitis virus distinct from post-transfusion non-A, non-B type". *Am. J. Med.*, 68, 818-824
- KIM, H., PARVIN, S. et al. (1980) – "Prevalence of type B and non-A, non-B hepatitis in haemophilia: relationship to chronic liver disease". *Gastroenterology*, 79, 1159-1164
- KNODELL, R., CONRAD, M., ISHAK, K. (1977) – "Development of chronic liver disease after acute non-A, non-B post-transfusion hepatitis – Role of γ -globulin prophylaxis in its prevention". *Gastroenterology*, 72, 902-909
- KOFF, R., PANNUTI, C. et al. (1982) – "Hepatitis A and non-A, non-B viral hepatitis in São Paulo, Brazil: epidemiological, clinical and laboratory comparisons in hospitalized patients". *Hepatology*, 2, 445-448
- KRUGMAN, S., WARD, R. et al. (1959) – "Infectious hepatitis: detection of virus during the incubation period and in clinically inapparent infection". *N. Engl. J. Med.*, 261, 729-734
- KRUGMAN, S., GILES, J., HAMMOND, J. (1967) – "Infectious hepatitis – Evidence for two distinctive clinical, epidemiological and immunological types of infection". *JAMA*, 200, 365-373
- KRUGMAN, S., GILES, J. (1970) – "Viral hepatitis – New light on an old disease". *JAMA*, 212, 1019-1029
- KRUGMAN, S., FRIEDMAN, H., LATTIMER, C. (1975) – "Viral hepatitis, type A: identification by specific complement fixation and immune adherence test". *N. Engl. J. Med.*, 292, 1141-1143
- KRYGER, P., ALDERSHVILE, J. et al. (1980) – "Acute non-A, non-B hepatitis – clinical, epidemiological and histological characteristics". *Scand. J. Infect. Dis.*, 12, 165-169
- KUBERSKI, T., LEGONIDEC, G. et al. (1981) – "Hepatitis B virus infections in Melanesians and Polynesians in New Caledonia". *Am. J. Epidemiol.*, 114, 355-361
- LANDER, J., HOLLAND, P., ALTER, H. (1972) – "Antibody to hepatitis-associated antigen: frequency and patterns of response as detected by radioimmunoprecipitation". *JAMA*, 220, 1079-1082
- LAROUZE, B., LONDON, W. et al. (1976) – "Host responses to hepatitis B infection in patients with primary hepatic carcinoma and their families". *Lancet*, II, 534-538
- LAROUZE, B., BUFFET, C. (1978) – "Épidemiologie des hépatites virales A et B". *Rev. Prat.*, 28, 1883-1893
- LAUER, J., VANDRUMEN, N. et al. (1979) – "Transmission of hepatitis B virus in clinical laboratory areas". *J. Infect. Dis.*, 140, 513-516
- LECOUR, H., TOMÉ RIBEIRO, A. et al. (1980) – "Prevalência do anticorpo da hepatite A na população do distrito do Porto". *O Médico*, 97, 379-383
- LECOUR, H., CAMPILHO, F. et al. (1980 a) – "Estudo comparativo de métodos de diagnóstico do antígeno de superfície da hepatite B". Comunicação apresentada ao 1º Congresso Nacional de Medicina Nuclear, Lisboa, 13-15 Novembro
- LECOUR, H., TOMÉ RIBEIRO, A. et al. (1981) – "Prevalência do antígeno de superfície da hepatite B na população portuguesa". *O Médico*, 98, 326-334
- LECOUR, H., TOMÉ RIBEIRO, A. et al. (1981 a) – "Diagnóstico etiológico de 111 casos de hepatite aguda vírica". Comunicação apresentada ao I Congresso Nacional de Gastroenterologia, Lisboa, 3-6 Junho
- LECOUR, H., TOMÉ RIBEIRO, A. et al. (1981 b) – "Diagnosis of 111 cases of acute viral hepatitis". 16th Meeting of the European Association for the Study of the Liver". Abstracts of papers, p. 60 (nº 230), Lisbon, 3-5 September
- LECOUR, H., TOMÉ RIBEIRO, A. et al. (1982) – "Diagnosis of 200 cases of acute viral hepatitis". VIII International Congress of Infectious and Parasitic Diseases – Abstracts of papers, p. 228 (14:32), Stockholm, 7-11 June
- LECOUR, H., TOMÉ RIBEIRO, A. et al. (1982 a) – "Diagnosis of 200 cases of acute viral hepatitis". VII World Congress of Gastroenterology – Abstracts of papers, pp. 266 (nº 1055), Stockholm, 14-19 June

- LECOUR, H., CAMPILHO, F. et al. (1982 b) – "Serum IgG/IgM ratio in acute viral hepatitis". 17th Meeting of the European Association for the Study of the Liver – Abstracts of papers, p. 48 (n° 177), Goteborg, 9-11 September
- LECOUR, H., CAMPILHO, F. et al. (1982 c) – "Razão sérica IgG/IgM na hepatite virica aguda". II Congresso Nacional de Gastreterologia. Porto, 2-6 Novembro
- LECOUR, H., TOMÉ RIBEIRO, A. et al. (1982 d) – "Blood T, active T and B lymphocytes in hepa-titis A". 17th Meeting of the European Association for the Study of the Liver – Abstracts of papers, p. 48 (n° 178), Goteborg, 9-11 September
- LECOUR, H., TOMÉ RIBEIRO, A. et al. (1982 e) – "Linfócitos T, T activos e B na hepatite A". II Congresso Nacional de Gastreterologia. Porto, 2-6 Novembro
- LECOUR, H., TOMÉ RIBEIRO, A. et al. (1982 f) – "Estudo etiológico de 200 casos de hepatite aguda virica". II Congresso Nacional de Gastreterologia. Porto, 2-6 Novembro
- LEE, A., IP, H., WONG, V. (1978) – "Mechanisms of maternal-fetal transmission of hepatitis B virus". *J. Infect. Dis.*, 138, 668-671
- LEVIN, M., MADDRAY, W. et al. (1974) – "Hepatitis B transmission by dentists". *JAMA*, 228, 1139-1140
- LEWIS, T., ALTER, H. et al. (1973) – "Hepatitis B antigen and antibody in hospital and nonhospital personal". *N. Engl. J. Med.*, 289, 647-651
- LIAW, Y., CHU, C. et al. (1982) – "Simultaneous acute infections with hepatitis non-A, non-B and B viruses". *Digestive Diseases and Sciences*, 27, 762-764
- LILIENTHAL, A., DOWD, J. (1976) – "Cancer epidemiology: methods of study". (Baltimore, MD, Johns Hopkins Press)
- LINDEMANN, C., GOLDBERG, S. (1974) – "Hepatitis B antigen in saliva and semen". *Lancet*, I, 320
- MAGNIUS, L., ESPMARK, J. (1972) – "New specificities in Australia antigen positive sera from the Bouvier determinants". *J. Immunol.*, 109, 1017-1021
- MAGNIUS, L., LINDHOLM, A. et al. (1975) – "A new antigen-antibody system – clinical significance in long-term carriers of hepatitis B surface antigen". *JAMA*, 231, 356-359
- MARMION, B., BURRELL, C. et al. (1982) – "Dialysis-associated hepatitis in Edinburg: 1969-1978". *Rev. Infect. Dis.*, 4, 619-637
- MARTINS, J., PILAR, M. (1978) – "Antigénio de superfície da hepatite B em indivíduos do distrito de Huambo, Angola". *J. Soc. Ciências Médicas, Lisboa*, 142, 257-262
- MATASANZ, R., QUÉREDA, C. et al. (1980) – "Contribución de nuevos marcadores de diagnóstico de hepatitis en diálisis". *Rev. Clin. Esp.*, 159, 171-175
- MATHIESEN, L., FEINSTONE, S. et al. (1978) – "Enzyme-linked immunosorbent assay for detection of hepatitis A antigen in stool and antibody to hepatitis A antigen in sera: comparison with solid-phase radioimmunoassay, immunoelectron microscopy and immune adherence hemagglutination assay". *J. Clin. Microbiol.*, 7, 184-193
- MATHIESEN, L., SKINHOJ, P. et al. (1979) – "Epidemiology and clinical characteristics of acute hepatitis types A, B and non-A, non-B". *Scand. J. Gastroenterol.*, 14, 849-856
- MATHIESEN, L., SKINHOJ, P., BALSTRUP, F. (1980) – "Antibody to hepatitis A virus in plasma of Danish blood donors and in immune serum globulin produced in Denmark". *Scand. J. Infect.*, 12, 81-83
- MATTHEW, E., DIETZMAN, D. et al. (1973) – "A major epidemic of infectious hepatitis in an institution for the mentally retarded". *Am. J. Epidemiol.*, 98, 199-215
- MAYNARD, J., BRADLEY, D. et al. (1976) – "Preliminary serologic studies of antibody to hepatitis A virus in populations in the United States". *J. Infect. Dis.*, 5, 528-530
- McCOLLUM, R., ZUCKERMAN, A. (1981) – "Viral hepatitis: Report on a WHO informal consultation". *J. Med. Virol.*, 8, 1-29
- MILLER, G. (1980) – "L'hépatite infectieuse: hier et aujourd'hui". *Med. et Hyg.*, 38, 2949-2950
- MIYAKAWA, Y., MAYUM, M. (1978) – "Characterization and clinical significance of HBe Ag". In Vyas, G., Cohen, S. & Schmid, R. (eds). *Viral Hepatitis*, pp. 193-201 (New York, The Franklin Institut Press)

- MORITSUGU, Y., MIYEMURA, K. et al. (1979) – "Prevalence of antibody to hepatitis A virus in Sri Lanka". *Asian J. Infect. Dis.*, 3, 33-36
- MORTIMER, P. (1980) – "Hepatitis A and its virus". In Waterson, A. (ed.). *Recent Advances in Clinical Virology*, pp. 1-15 (London, Churchill Livingstone)
- MOSLEY, J., REDEKAR, A. et al. (1977) – "Multiple hepatitis viruses in multiple attacks of acute viral hepatitis". *N. Engl. J. Med.*, 296, 65-70
- MOURA, C., ABREU, B. (1971) – "Antigénio Austrália e hepatite aguda". *J. Méd.*, 76, 591-598
- MOURA, C., ABREU, B. (1977) – "Distribuição dos subtipos adw e ayw do antigénio de superfície da hepatite B em doentes com hepatite aguda e doença hepática crónica". *J. Méd.*, 95, 679-682
- MULLER, R., WILLIERS, H. et al. (1978) – "The seroepidemiological pattern of acute viral hepatitis". *Infection*, 6, 65-70
- MUSHAHWAR, I., OVERBY, L. et al. (1978) – "Prevalence of hepatitis B 'e' antigen and its antibody as detected by radioimmunoassays". *J. Med. Virol.*, 2, 77-87
- NAJEM, G., LOURIA, D. et al. (1981) – "Control of hepatitis B infection – The role of surveillance and an isolation Hemodialysis Center". *JAMA*, 245, 153-157
- NISHIOKA, K., LEVIN, A., SIMONS, M. (1975) – "Hepatitis B antigen, antigen subtypes, and hepatitis B antibody in normal subjects and patients with liver disease". *Bull. W. H. Org.*, 52, 293-300
- NORDENFELT, E. et al. (1971) – "Persistence of Australia antigen among patients in a hospital for mentally retarded and its relation to chronic liver diseases". *Scand. J. Infect. Dis.*, 3, 103-107
- NORDENFELT, E., DAHLQUIST, E. (1978) – "HBs Ag positive adapted children as a cause of intramilial spread of hepatitis B". *Scand. J. Infect. Dis.*, 10, 161-163
- NORKRANS, G. (1978) – "Clinical, epidemiological and prognostic aspects of hepatitis A, B and «non-A, non-B»". *Scand. J. Infect. Dis., Supp.* 47
- NORKRANS, G., FROSNER, G. et al. (1979) – "Clinical, epidemiological and prognostic aspects on hepatitis «non-A, non-B» – a comparison with hepatitis A and B – Scand. J. Infect. Dis., 11, 259-264
- NORKRANS, G., FROSNER, G., IWARSON, S. (1979 a) – "Determination of HBe Ag by radioimmunoassay: prognostic implications in hepatitis B". *Scand. J. Gastroent.*, 14, 289-293
- NORKRANS, G., NILSSON, L. et al. (1980) – "Serum immunoglobulins levels in hepatitis non-A, non-B: a comparison with hepatitis A and B". *Infection*, 8, 98-100
- OKADA, K., KAMIYAMA, I. et al. (1976) – "e" antigen and anti-e in the serum of asymptomatic carrier mothers as indicators of positive and negative transmission of hepatitis B virus to their infants". *N. Engl. J. Med.*, 294, 746-749
- OKUDA, K., NAKASHIMA, T., OBATA, H. (1980) – "Hepatitis B virus and primary liver cell carcinoma". In Bianchi, L., Gerok, W. et al. (eds). *Virus and the Liver*, pp. 209-216 (Lancaster, MTP Press, Ltd)
- ONESCIUC, C., SZANTAY, I. et al. (1980) – "The frequency of antibody to hepatitis A virus in an unselected urban population". *Hepatitis Scientific Memoranda*. For July, p. 3
- PANTELIAK, E., STEERE, A. et al. (1981) – "Hepatitis B infection in hospital personnel during an eight-year period". *Am. J. Med.*, 70, 924-927
- PAPAEVANGELOU, G. (1973) – "Hepatitis B in infants". *N. Engl. J. Med.*, 288, 972
- PAPAEVANGELOU, G., TRICHOPOULOS, D. et al. (1974) – "Prevalence of hepatitis B antigen and antibody in prostitutes". *Brit. Med. J.*, 2, 256-258
- PAPAEVANGELOU, G., KARAFYLLIDIS, P., KYRIAKIDOU, A. (1977) – "Prevalence and epidemiologic significance of antibody to hepatitis B core antigen in Greece". *Am. J. Epidemiol.*, 106, 502-506
- PAPAEVANGELOU, G., GOURGOULI-FONTION, K., VISSOULIS, H. (1980) – "Epidemiologic characteristics of hepatitis A virus infections in Greece". *Am. J. Epidemiol.*, 112, 482-486
- PAPAEVANGELOU, G., ROUMELIOTOU-KARAYANNIS, A., CONTOYANNIS, P. (1982) – "Changing epidemiological characteristics of acute viral hepatitis in Greece". *Infection*, 10, 5-8
- PASCUAL, R., BRUGUERA, M. et al. (1977) – "Hepatitis virica en las Unidades de Hemodialisis. Descripción de dos brotes epidémicos causados por agentes distintos en la misma Unidad". *Med. Clinica*, 69, 115-119

- PASTORE, G., ANGARANO, G. et al. (1979) – "Radioimmunoassay diagnosis of hepatitis type A". *Lancet*, I, 876-877
- PIAZZA, M., GUADAGNINO, V. (1982) – "Acute B viral hepatitis becomes fulminant after infection with hepatitis A virus". *Brit. Med. J.*, 284, 1913-1914
- PINTO, S., FERREIRA, W. et al. (1982) – "Estudo de hepatites por vírus B em Portugal – II Pesquisa do HBs Ag em prostitutas". *O Médico*, 102, 586-591
- POLAKOFF, S. et al. (1974) – "Decrease in the incidence of hepatitis in Dialysis Units associated with prevention programme". *Brit. Med. J.*, 4, 751-752
- POPPER, H., GERBER, M., THUNG, S. (1979) – "Viral hepatitis and hepatocellular carcinoma". *Infection*, 7, 214
- PORTO, A., GASPAS, E. et al. (1981) – "Hepatites agudas por vírus B". *Coimbra Médica* 2 (Suplem. 1), 43-52
- PRATES, O., GOMES, L. (1975) – "O antígeno de superfície da hepatite B e a dádiva de sangue". *Bol. Clin. Hosp. Civ. Lisboa*, 36, 31-57
- PRINCE, A. (1970) – "Prevalence of serum hepatitis related antigen in different geographic regions". *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 19, 872-879
- PRINCE, A., SZMUNESS, W. et al. (1971) – "Antibody against serum-hepatitis antigen". *N. Engl. J. Med.*, 285, 933-938
- PRINCE, A., BROTMAN, et al. (1974) – "Long-incubation post-transfusion hepatitis without serological evidence of exposure to hepatitis B virus". *Lancet*, II, 241-246
- PROENÇA, R., SILVA, L. et al. (1982) – "Estudo prospectivo de 506 casos de hepatite aguda vírica icterica". *O Médico*, 102, 457-482
- PROVOST, P., ITTERSOHN, O. et al. (1975) – "A specific complement-fixation test for human hepatitis A: diagnosis and epidemiology". *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 148, 962-969
- PURCELL, R., WONG, D. et al. (1976) – "A microtiter solid-phase radioimmunoassay for hepatitis A antigen and antibody". *J. Immunol.*, 116, 349-356
- QUARESMA, J., VALLE, A. (1980) – "Hepatite aguda viral HBs Ag positivo e HBs Ag negativo. Estudo comparativo de 181 casos". *Rev. Port. Doenças Infec.*, III (1-2), 117-124
- RAIMONDO, G., SMEDILE, A. et al. (1982) – "Multicentre study of prevalence of HBV-associated delta infection and liver disease". *Lancet*, I, 249-251
- RAKELA, J., MOSLEY, J. (1977) – "Fecal excretion of hepatitis A virus in humans". *J. Infect. Dis.*, 135, 933-938
- RAKELA, J., STEVENSON, D. et al. (1977 a) – "Antibodies to hepatitis A virus: pattern by two procedures". *J. Clin. Microbiol.*, 5, 110-111
- RAPORT OF A COLLABORATIVE STUDY BY THE COMMUNICABLE DISEASE SURVEILLANCE CENTRE (1980) – "Acute hepatitis B associated with gynaecological surgery". *Lancet*, I, 1-6
- RAPORTE DE L'OMS (1977) – "Progrès en matière de l'hépatite virale". Genève
- RECENSEAMENTO DA POPULAÇÃO (11º) (1970) – Instituto Nacional de Estatística, Lisboa
- REED, J., BOYER, J. (1979) – "Viral hepatitis". *Disease-a-month*, 25, 1-65
- RIBOT, S., ROTHSTEIN, M. et al. (1979) – "Duration of hepatitis B surface antigenemia in hemodialysis patients". *Arch. Intern. Med.*, 139, 178-180
- RICKARD, K., BATEY, R. et al. (1982) – "Hepatitis and haemophilia therapy in Australia". *Lancet*, I, 146-148
- RIZETTO, M., CANESE, M. et al. (1977) – "Immunofluorescence detection of a new antigen-antibody system associated with the hepatitis B virus in the liver and in the serum of HBs Ag carriers". *Gut*, 18, 997-1003
- RIZETTO, M., SHIH, J. et al. (1979) – "Incidence and significance of antibodies to delta antigen in hepatitis B virus infection". *Lancet*, II, 986-990
- RIZETTO, M., CANESE, M. et al. (1980) – "Transmission of hepatitis B virus associated delta antigen to chimpanzees". *J. Infect. Dis.*, 141, 590-602

- RIZETTO, M., SMEDILE, A., FARCI, P. (1982) – "The clinical significance of the delta antigen-antibody system in hepatitis B infections". *Scand. J. Infect. Dis., Suppl.* 36, 74-75
- ROGGENDORF, M., FROSNER, G. et al. (1980) – "Comparison of solid phase test systems for demonstrating antibodies against hepatitis A virus (anti-HAV) of the IgM class". *J. Med. Virol.*, 5, 47-62
- ROGGENDORF, M. (1982) – "Significación clínica de los diferentes marcadores de riesgo de la hepatitis B". In Albertino, R., Pesquera, F. et al. (eds), pp. 35-50 (Sevilla: Servicio de Medicina Nuclear de la Ciudad Sanitaria "Virgen del Rocío")
- RONCON, R., LECOUR, H. et al. (1982) – "Prevalência dos marcadores da hepatite B na endarterite obliterante do jovem". *O Médico*, 103, 709-714
- RONCON, R., LECOUR, H. et al. (1982 a) – "Prevalence of HBV markers in the endarteritis obliterans of the young people". 17th Meeting of the European Association for the Study of the Liver – Abstract of papers, p. 62 (n° 235), Goteborg, 9-11 September
- ROSENBERG, J., JONES, D. et al. (1973) – "Viral hepatitis: an occupational hazard to surgeons". *JAMA*, 223, 395-400
- SAEZ, R., ALVAREZ, P. et al. (1981) – "Viral hepatitis in heroine addicts". 16th Meeting of the European Association for the Study of the Liver – Abstracts of papers, p. 76 (n° 294), Lisbon, 3-5 September
- SCHENZLE, D., DIETZ, K., FROSNER, G. (1979) – "Antibody against hepatitis A in seven european countries – II statistical analysis of cross-sectional surveys". *Am. J. Epidemiol.*, 110, 70-76
- SCHNELL, P., COUROUCE, A. et al. (1978) – "Système antigénique "e" chez les sujets porteurs de l'antigène HBs Ag". *Nouv. Presse Med.*, 7, 3105-3108
- SCHWEITZER, I., WING, A. et al. (1972) – "Hepatitis and hepatitis associated antigen in 56 mother-infant pairs". *JAMA*, 220, 1092-1095
- SEEF, L. (1975) – "Hepatitis in the drug abuser". *Med. Clin.*, 59 (4), 843-848
- SEEF, L., KIERNAN, T. et al. (1975) – "Hepatic disease in asymptomatic parenteral narcotic drug abusers". *Am. J. Med. Sciences*, 270, 41-47
- SEEF, L., ZIMMERMAN, H. et al. (1977) – "A randomized, double blind controlled trial of the efficacy of immune serum globulin for the prevention of post-transfusion hepatitis". *Gastroenterology*, 72, 111-121
- SEEF, L., WRIGHT, E. et al. (1978) – "Post-transfusion hepatitis, 1973-1975: a veterans administration comparative study". In Vyas, G., Cohen, S., Schmid, R. (eds). *Viral Hepatitis*, pp. 371-381 (New York: The Franklin Institut Press)
- SEELIG, R., LIEHR, G., SEELIG, H. (1982) – "Detection of NANB associated antigen in stools". 17th Meeting of the European Association for the Study of the Liver – Abstracts of papers, p. 3 (n° 3), Goteborg, 9-11 September
- SHIKATA, T., KARAWASA, T. et al. (1977) – "Hepatitis Be antigen and infectivity of hepatitis B virus". *J. Infect. Dis.*, 136, 571-576
- SHIRACHI, R., TATEDA, A. et al. (1978) – "Hepatitis "C" antigen in non-A, non-B post-transfusion hepatitis". *Lancet*, II, 853-856
- SINHA, S., TOUSSAINT, J., PREIZMER, J. (1967) – "An epidemiological study on viral hepatitis in an institution for the mentally retarded". *Am. J. Ment. Defic.*, 72, 114-121
- SKINHØJ, P., MIKKELSEN, F., HOLLINGER (1977) – "Hepatitis A in Greenland: importance of specific antibody testing in epidemiologic surveillance". *Am. J. Epidemiol.*, 105, 140-147
- SKINHØF, P., GLUND, C. et al. (1981) – "Traveller's hepatitis". *Scand. J. Infect. Dis.*, 13, 1-4
- SMEDILE, A., FARCI, P. et al. (1982) – "Influence of delta infection on severity of hepatitis B". *Lancet*, II, 945-947
- SMITH, J., MAYNARD, J. et al. (1976) – "Comparative risk of hepatitis B among physicians and dentists". *J. Infect. Dis.*, 133, 705-706
- SNYDMAN, D., BRYAN, J. et al. (1975) – "Prevention of nosocomial viral hepatitis, type B (Hepatitis B)". *Ann. Intern. Med.*, 83, 838-845
- SOBESLAVSKY, O. (1978) – "HBV as a global problem". In Vyas, G., Cohen, S., Schmid, R. (eds). *Viral Hepatitis*, pp. 347-356 (New York: The Franklin Institut Press)

- SOBESLAVSKY, O. (1980) – "Prevalence of markers of hepatitis B infection in various countries: a WHO collaborative study". *Bull. W.H.O.*, 58, 621-628
- SOLIS, D. (1982) – "Marcadores inmunológicos de los virus de la hepatitis". In Albertino, R., Pesquera, F. (eds). *Serología de las hepatitis virales: significación clínica y epidemiológica*, pp. 15-34 (Sevilla: Servicio de Medicina Nuclear de la Ciudad Sanitaria "Virgen del Rocío")
- SPERTINI, O., FREI, P. (1982) – "Demonstration of a single antigen-antibody system in 26 patients with non-A, non-B viral hepatitis". *Lancet*, II, 899-903
- STEVENS, C., BEASLEY, R. et al. (1975) – "Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan". *N. Engl. J. Med.*, 292, 771-774
- STEVENS, C., NEURATH, R. et al. (1979) – "HBe Ag and anti-HBe detection by radioimmunoassay: correlation with vertical transmission of hepatitis B virus in Taiwan". *J. Med. Virol.*, 3, 237-241
- STEVENS, C., SZMUNESS, W. (1980) – "Vertical transmission of hepatitis B and neonatal hepatitis B". In Bianchi, L., Gerok, W. et al. (eds). *Virus and the Liver*, pp. 285-291 (Lancaster, MTP Press, Ltd)
- STEVENS, C., SZMUNESS, W. et al. (1980 a) – "Hepatitis B vaccine: immune responses in haemodialysis patients". *Lancet*, II, 1211-1213
- STORCH, G., BODICKY, C. et al. (1982) – "Use of conventional and IgM-specific radioimmunoassays for anti-hepatitis A antibody in an outbreak of hepatitis A". *Am. J. Med.*, 73, 663-668
- SZMUNESS, W., PICK, R., PRINCE, A. (1970) – "The serum hepatitis virus specific antigen: a preliminary report of epidemiologic studies in an institution for the mentally retarded". *Am. J. Epidemiol.*, 92, 51-61
- SZMUNESS, W., PRINCE, A. (1971) – "The epidemiology of serum hepatitis infections: a controlled study in two closed institutions". *Am. J. Epidemiol.*, 94, 585-595
- SZMUNESS, W., PRINCE, A. et al. (1972) – "Development and distribution of hemagglutination antibody against the hepatitis B antigen in institutionalized populations". *J. Infect. Dis.*, 126, 498-506
- SZMUNESS, W., PRINCE, A. et al. (1974) – "Hepatitis B infection – a point-prevalence study in 15 US Hemodialysis Centers". *JAMA* 227, 901-906
- SZMUNESS, W. (1975) – "Recent advances in the study of the epidemiology of hepatitis B". *Am. J. Pathol.*, 81, 629-644
- SZMUNESS, W., MUCH, M. et al. (1975) – "On the role of sexual behaviour in the spread of hepatitis B infection". *Ann. Int. Med.*, 83, 489-495
- SZMUNESS, W., DIENSTAG, J. et al. (1976) – "Distribution of antibody to hepatitis A antigen in urban adult populations". *N. Engl. J. Med.*, 259, 755-759
- SZMUNESS, W., DIENSTAG, J. et al. (1977) – "The prevalence of antibody to hepatitis A antigen in various parts of World: a pilot study". *Am. J. Epidemiol.*, 106, 392-398
- SZMUNESS, W., PURCELL, R. et al. (1977 a) – "Antibody to hepatitis A antigen in institutionalized mentally retarded patients". *JAMA* 237, 1702-1705
- SZMUNESS, W., DIENSTAG, J. et al. (1977 b) – "Hepatitis type A and hemodialysis: a seroepidemiologic study in 15 U.S. centers". *Ann. Intern. Med.*, 87, 8-12
- SZMUNESS, W., HARLEY, E. et al. (1978) – "Sociodemographic aspects of the epidemiology of hepatitis B". In Vyas, G., Cohen, S., Schmid, R. (eds). *Viral Hepatitis*, pp. 297-320 (New York: The Franklin Institute Press)
- SZMUNESS, W. (1979) – "Large-scale efficacy trials of hepatitis B vaccines in the U.S.A.: baseline data and protocols". *J. Med. Virol.*, 4, 327-340
- SZMUNESS, W., STEVENS, E. et al. (1980) – "Hepatitis B vaccine: demonstration of efficacy in a controlled trial in a high-risk population in the United States". *N. Engl. J. Med.*, 303, 833-841
- SZMUNESS, W., NEURATH, R. et al. (1981) – "Prevalence of hepatitis B 'e' antigen and its antibody in various HBs Ag carrier populations". *Am. J. Epidemiol.*, 113, 113-121
- SZMUNESS, W., STEVENS, C. et al. (1982) – "Hepatitis B vaccine in medical staff of Hemodialysis Units: efficacy and subtype cross-protection". *N. Engl. J. Med.*, 307, 1481-1486
- TABOR, E., GERETY, R. et al. (1978) – "Transmission of non-A, non-B hepatitis from man to chimpanzee". *Lancet*, I, 463-466

- TABOR, E., GERETY, R. et al. (1978 a) – "Prevalence of hepatitis B in a high-risk setting: a serologic study of patients and staff in a Pediatric Oncology Unit". *Pediatrics*, 61, 711-715
- TABOR, E., MITCHELL, E. et al. (1979) – "Detection of an antigen-antibody system in serum associated with human non-A, non-B hepatitis". *J. Med. Virol.*, 4, 161-169
- TABOR, E., ZIEGLER, J., GERETY, R. (1980) – "Hepatitis B e antigen in the absence of hepatitis B surface antigen". *J. Infect. Dis.*, 141, 289-292
- TABOR, E., SEEF, L., GERETY, R. (1980 a) – "Chronic non-A, non-B hepatitis carrier state". *N. Engl. J. Med.*, 303, 140-143
- TABOR, E., KRUGMAN, S. et al. (1981) – "Disappearance of hepatitis B surface antigen during an unusual case of fulminant hepatitis B". *J. Med. Virol.*, 8, 277-282
- THOMAS, H. (1979) – "Acute and chronic viral hepatitis". In *Clinical Gastrointestinal Immunology*, pp. 164-210 (Blackwell Scientific Publications)
- TATEDA, A., KIKUCHI, K. et al. (1979) – "Non-B hepatitis in Japanese recipients of blood transfusions: clinical and serologic studies after the introduction of laboratory screening of donor blood for hepatitis B surface antigen". *J. Infect. Dis.*, 139, 511-518
- TOLKOFF-RUBIN, N., RUBIN, R. et al. (1978) – "Cytomegalovirus infection in dialysis patients and personnel". *Ann. Intern. Med.*, 89, 625-628
- TOMÉ RIBEIRO, A., LECOUR, H. et al. (1982) – "Prevalence of HBV markers in alcoholic hepatic cirrhosis". 17th Meeting of the European Association for the Study of the Liver – Abstracts of papers, p. 62 (n° 234), Goteborg, 9-11 September
- TOMÉ RIBEIRO, A., LECOUR, H. et al. (1982 a) – "Prevalência de marcadores da infecção pelo vírus da HB em doentes com cirrose hepática alcoólica". II Congresso Nacional de Gastroenterologia. Porto, 2-6 Novembro
- TONG, M., THURSBY, M. et al. (1981) – "Studies on the maternal infant transmission of the viruses which cause acute hepatitis". *Gastroenterology*, 80, 999-1004
- TREPO, C., MAGNIUS, L. et al. (1976) – "Detection of "e" antigen and antibody: correlations with hepatitis B surface and hepatitis B core antigens, liver diseases and outcome in hepatitis B infections". *Gastroenterology*, 71, 804-808
- TREPO, C. (1979) – "Les hépatites non-A, non-B". *Cah. Méd.*, 5, 583-585
- TREPO, C., VITVITSKI, O. et al. (1980) – "Nature and significance of HBe specificities". In Bianchi, L., Gerok, W. et al. (eds). *Virus and the Liver*, pp. 49-57 (Lancaster, MTP Press Ltd)
- TREPO, C. (1981) – "Les hépatites non-A, non-B". *Concours Méd.*, 103, 6761-6767
- TREPO, V., VITVITSKI, L., HANTZ, O. (1981 a) – "Non-A, non-B hepatitis virus: identification of a core antigen-antibody system that cross reacts with hepatitis B core antigen and antibody". *J. Med. Virol.*, 8, 31-47
- TREPO, C., LINDBERG, J. (1982) – "Non-A, non-B hepatitis". *Scand. J. Gastroent.*, 17 (Suppl. 77), 75-92
- TSYQUAYE, K., ZUCKERMAN, A. (1979) – "New human hepatitis virus". *Lancet*, I, 1135-1136
- UKKONEN, P., PETTERSSON, R., HALONEN, P. (1979) – "Hepatitis A antibodies in Finland". *Scand. J. Infect. Dis.*, 11, 311-312
- UKKONEN, P., KOISTINEN, V., PENTTINEN, K. (1979 a) – "Anti-HBe and subtypes of HBs Ag among asymptomatic HBs Ag carriers". *Vox Sang.*, 36, 109-114
- VARGAS, V., ESTEBAN, R. et al. (1978) – "Anti-hepatitis A antibody in Spain". *Lancet*, II, 583
- VELOSA, J., ANTUNES, F. et al. (1982) – "Hepatite Aguda Não-A, Não-B na área de Lisboa". II Congresso Nacional de Gastroenterologia, Porto, 2-6 de Novembro
- VILLAREJOS, V., VISONA, K. et al. (1974) – "Saliva, urine and feces as transmitters of type B hepatitis". *N. Engl. J. Med.*, 291, 1375-1378
- VILLAREJOS, V., VISONA, K. et al. (1975) – "Evidence for viral hepatitis other than type A or B among persons in Costa Rica". *N. Engl. J. Med.*, 293, 1350-1352
- VILLAREJOS, V. (1978) – "Epidemiology of type A hepatitis in Costa Rica". In Vyas, G., Cohen, S., Schmid, R. (eds). *Viral Hepatitis*, pp. 113-118 (New York: The Franklin Institut Press)
- VITVITSKI, L., TREPO, C. et al. (1979) – "Detection of virus-associated antigen in serum and liver of patients with non-A, non-B hepatitis". *Lancet*, II, 1263-1267

- VRANCKX, R. (1981) – "Hepatitis A virus antibodies in Belgium". Hepatitis Scientific Memoranda, For May, p. 2
- XAVIER, E. (1982) – "Aspectos actuais da terapêutica dialítica". *O Médico*, 102, 730-740
- WALSH, J., PURCELL, R. et al. (1970) – "Post-transfusion hepatitis after open-heart operations". *JAMA* 211, 261-265
- WANDS, J., WALKER, J. et al. (1974) – "Hepatitis B in an Oncology Unit". *N. Engl. J. Med.*, 291, 1371-1375
- WANKYA, B., HANSEN, D. et al. (1979) – "Seroepidemiology of hepatitis A and B in Kenya". *East Afr. Med. J.*, 56, 134-138
- WARD, R., KRUGMAN, S. et al. (1958) – "Infectious hepatitis: studies of its natural history and prevention". *N. Engl. J. Med.*, 258, 407-416
- WEILAND, O., BERG, R. et al. (1980) – "Prevalence of antibody against hepatitis A in Sweden in relation to age and type of community". *Scand. J. Infect. Dis.*, 12, 171-174
- WEILAND, O., BERG, J. et al. (1981) – "Acute viral hepatitis, types A, B and non-A, non-B: a prospective study of the epidemiological, laboratory and prognostic aspects in 280 consecutive cases". *Scand. J. Infect. Dis.*, 13, 247-255
- WEILAND, O. (1981) – "Hepatitis A". *Scand. J. Infect. Dis.*, Supp. 28
- WEWALKA, F., HADZIYANNIS, S. et al. (1979) – "OMGE – Study on prevalence of hepatitis B surface antigen in different liver diseases". *Scand. J. Gastroent.*, 14 (Supp. 56), 55-68
- WIDMER, V., VILLAVERDE, A., GROB, P. (1980) – "Hepatitis epidemiologic 1977 bis 1979". *Schweiz. Med. Wschr.*, 111, 930-937; 978-984
- WILLS, W., SCIMOT, G. et al. (1976) – "Hepatitis B surface antigen in mosquitoes collected in Senegal, West Africa". *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 25, 186-190
- WILLS, W., LAROUZE, B. et al. (1977) – "Hepatitis B virus in bedbugs (*Cimex hemipterus*) from Senegal". *Lancet*, III, 217-219
- WILLSON, R. (1981) – "Intercurrent hepatitis A in B viral hepatitis". *JAMA*, 245, 2495
- WONG, D., PURCELL, R., ROSEN, L. (1979) – "Prevalence of antibody to hepatitis A and hepatitis B viruses in selected populations of the South Pacific". *Am. J. Epidemiol.*, 110, 227-236
- WONG, D., PURCELL, R. et al. (1980) – "Epidemic and endemic hepatitis in India: evidence for a non-A, non-B hepatitis virus aetiology". *Lancet*, II, 876-879
- WYKE, R., TSIQUAYE, K. et al. (1979) – "Transmission of non-A, non-B hepatitis to chimpanzees by factor IX concentrates after fatal complications in patients with chronic liver disease". *Lancet*, I, 520-524
- ZHUANG, H., KALDOR, J. et al. (1982) – "Serum immunoglobulin levels in acute A, B and non-A, non-B hepatitis". *Gastroenterology*, 82, 549-553
- ZISSIS, G. (1980) – "Les différents agents des hépatites virales". *Acta Gastro-enterologica Belgica*, 43, 79-92
- ZUCKERMAN, A. (1976) – "Twenty-five centuries of viral hepatitis". *Medical Bulletin*, 15, 57-82
- ZUCKERMAN, A. (1978) – "The three types of human viral hepatitis". *Bull. W.H.O.*, 56, 1-20
- ZUCKERMAN, A. (1980) – "Non-A, non-B hepatitis". In A. P. Waterson (ed). *Recent Advances in Clinical Virology* 2, pp. 43-54 (London: Churchill Livingstone)

Executado por GRÁFICOS REUNIDOS, LDA.—PORTO

Março 1983