

1. INTRODUÇÃO

Apesar do declínio da incidência das hepatites virais agudas na atualidade, estas ainda permanecem entre as mais comuns causas de doenças crônicas do fígado (MINAKARI M., et al., 2014; KEEFFE, REISS G., 2006b).

No início de 1970, o descobrimento dos vírus das hepatites A e B tornou evidente a existência de hepatites pós-transfusionais que não podiam estar associadas a esses vírus, chamada de hepatite não-A, não-B. Somente, em 1989, foi identificado um novo tipo de vírus, denominado vírus da hepatite C (VHC) (CHOO Q. L. et al, 1989). Posteriormente, notou-se que a infecção pelo vírus da hepatite C é de ocorrência mundial, com mais de 170 milhões de pessoas infectadas (BUXTON J. A. et al., 2008, IDILMANN et al, 2002).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) cerca de 3% da população mundial apresenta infecção pelo vírus da hepatite C (VHC), incluindo mais de 170 milhões de portadores crônicos em risco de desenvolver fibrose, cirrose hepática e/ou carcinoma hepatocelular (CHC). A transmissão do VHC ocorre principalmente através da exposição percutânea e rotas específicas de infecção incluem o uso de drogas injetáveis, transfusões de sangue (antes de 1992), transplante de órgão sólido a partir de doador infectado, exposição ocupacional a sangue infectado, transmissão materno-fetal e práticas sexuais de alto risco. (TAO Y. L. et al, 2013). No Brasil, a partir da publicação da Portaria nº1376 de 19 de novembro de 1993, do Ministério da Saúde, adotou-se a obrigatoriedade da realização de testes para o VHC em toda a rede de hemoterapia brasileira (BRASIL, 1993).

A prevalência, no Brasil, de infecção pelo VHC entre doadores de sangue varia de 1,2 a 2,3%, em diferentes regiões. Estima-se que cerca de três milhões de pessoas apresentem a infecção em todo o país (MARTINELLI et al., 1999). Um estudo populacional na cidade de São Paulo demonstrou uma prevalência de 1,42% de indivíduos infectados pelo VHC, variando com a faixa etária. (FOCACCIA et al., 1998).

De acordo com a literatura, a hepatite crônica pelo VHC vem sendo uma das causas mais comuns de doenças crônicas do fígado, cirrose e CHC, sendo também apontada como uma das principais causas da indicação de transplante hepático (HAJARIZADEH B. et al., 2013; SINGAL A. G. et al., 2010; CHEN S. T.; MORGAN T. R., 2006; AFDHAL N. H., 2004). A hepatite crônica pelo VHC é definida pelo anti-VHC (anticorpo contra o vírus da hepatite C) reagente por mais de seis meses e confirmação diagnóstica com VHC-RNA detectável (CHEVALIEZ S. et al., 2012; VELOSA J. et al., 2012; BRASIL, 2011; CHEN S. T.; MORGAN T. R., 2006).

A determinação da história natural da hepatite C é de difícil avaliação devido a vários fatores como escassez de estudos prospectivos, frequente imprecisão dos dados sobre a época da contaminação, curso longo e assintomático da doença. Além desses, existem os fatores de confusão, tanto ambientais, como etilismo crônico e coinfeções, como virais (diferentes genótipos e cargas virais), ou fatores do hospedeiro, entre eles os fatores imunológicos (AFDHAL N. H., 2004; STRAUSS, 2001).

Vários estudos demonstram que a idade do indivíduo no momento da infecção (faixa etária > 40 anos demonstra uma pior evolução da doença), sexo masculino, a etnia (afro-americanos), coinfeção com outros vírus, entre eles o vírus da hepatite A (VHA), vírus da hepatite B (VHB) e o vírus da imunodeficiência humana (HIV), o etilismo, a obesidade, a presença de resistência insulínica, a imunossupressão e a presença de polimorfismo desfavorável do gene da interleucina 28B (o alelo T para o polimorfismo rs 12979860 e o alelo G para o polimorfismo rs 8099917 demonstram uma resistência maior ao tratamento com Interferon) influenciam na história natural da hepatite C crônica (GATSELIS N. K. et al., 2014; RE D. V. et al., 2014; FERREIRA C. S., 2013; CLARK P. J. et al., 2012; GOMEZ E. V. et al., 2012; MAASOUMY B.; WEDEMEYER H., 2012; DOYLE J. S. et al., 2012; RAO H.Y. et al., 2011; RAUCH A. et al., 2010; ASCIONE A. et al., 2007; CHEN S. T.; MORGAN T. R., 2006; AFDHAL N. H., 2004; THOMAS D. L. et al., 2000).

Trabalhos retrospectivos, utilizando grandes casuísticas de hepatites pós-transfusionais, estipularam que o tempo médio para o desenvolvimento de hepatite crônica variou de 10 a 13 anos, de cirrose 21 anos e de CHC de 29 anos (KIYOSAWA et al, 1990; TONG et al, 1995; STRAUSS, 2001). A figura 1 demonstra a história natural da hepatite causada pelo VHC.

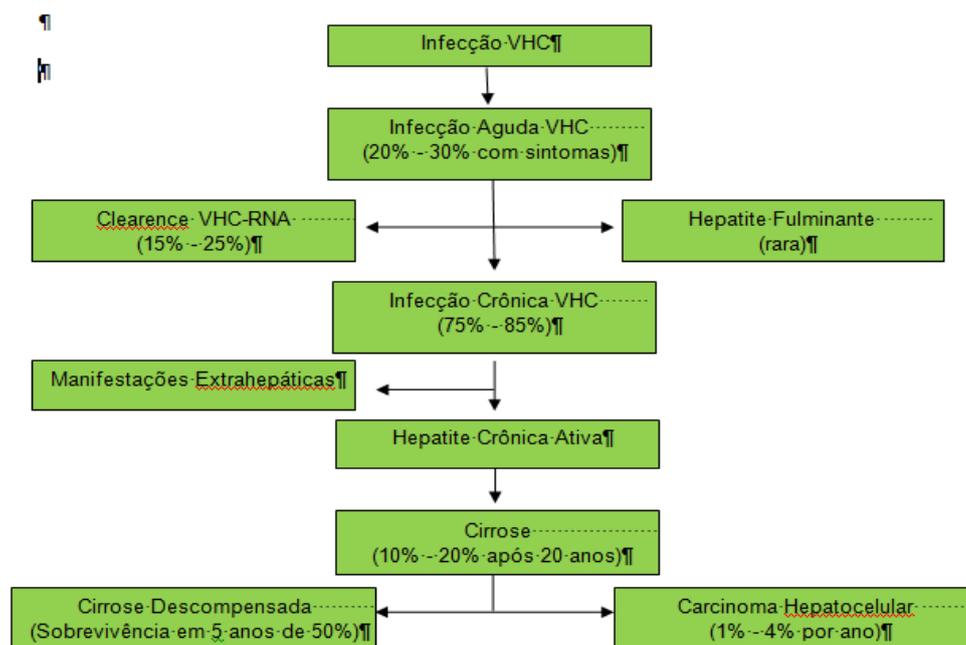


Figura 1 - História natural da infecção pelo VHC (adaptado de CHEN et al, 2006).

A hepatite C crônica apresenta diferentes velocidades de progressão e, em geral, tem curso lento e progressivo. Aproximadamente 15% a 45% dos indivíduos infectados pelo VHC eliminam o vírus espontaneamente, enquanto 55% a 85% evoluem para infecção crônica progressiva, isto dependendo da idade em que tiveram contato com o vírus (BRASIL, 2011; GHANY M. G. et al., 2009; HOFER H. et al., 2003).

Estudos têm demonstrado que a aquisição das hepatites A ou B em pacientes com doença hepática crônica está associada com altas taxas de morbidade e mortalidade. A infecção pelo VHA e/ou VHB em pacientes com infecção crônica pelo VHC está associada a altas taxas de mortalidade e também está associada a uma acelerada progressão das doenças crônicas do fígado para cirrose, doença do fígado descompensada e CHC. Pacientes com

hepatite A aguda em associação com hepatite C crônica tem um maior risco de hepatite fulminante e morte (VENTO S. et al, 1998).

Em adição, pacientes com outras doenças crônicas do fígado também apresentam um alto risco de doença mais grave com superinfecção pelo VHA (KIM M.N. et al, 2013, TENNER C.T et al, 2012, ROWE I. A. et al, 2012, KIM, 2010, KRAMER E. S. et al, 2009, BUXTON, 2008, KEEFFE, REISS, 2004).

A Hepatite A é uma das doenças infecciosas mais comuns em todo o mundo, com aproximadamente 1,4 milhões de casos reportados aos órgãos de saúde pública (AASHEIM E. T. et al., 2013). Nos Estados Unidos, a hepatite causada pelo VHA vem sendo responsável por aproximadamente metade de todos os casos de hepatites virais agudas, com cerca de 61.000 casos em 2003 (KEEFFE, 2006a).

Estudos recentes demonstram que a incidência da hepatite causada pelo VHA tem diminuído especialmente em indivíduos jovens com o atributo da implementação das políticas de imunização contra este vírus e melhoria contínua das condições sanitárias (ROWE I.A. et al, 2012, CHO H. C. et al, 2011, KEEFFE, 2005, DARYL T. et al, 2005).

A infecção pelo VHA apresenta uma condição normalmente auto-limitada com índices de fatalidade de 0,01 a 0,5% em adultos (REDONDO M.P. D. et al, 2009). No entanto, a superinfecção pelo VHA em pacientes com doenças crônicas do fígado, incluindo pacientes com hepatite crônica causada pelo VHC, está associada com um alto risco de hepatite fulminante e óbito (ROWE I.A. et al, 2012, CHO H. C. et al, 2011, VILLAR M. L. et al, 2008, SHIM M. et al, 2005, SAAB S., et al, 2005, VENTO S. et al, 1998).

A infecção pelo VHB apresenta-se também como uma importante causa de doença hepática em todo o mundo. Estima-se que aproximadamente 2 bilhões de indivíduos estejam infectados e dentre estes, 360 milhões são portadores de hepatite B crônica. A maioria dos indivíduos cronicamente infectados pelo VHB não apresentam doença hepática ativa, sendo considerados portadores inativos. No entanto, a persistência da infecção pode

progredir para cirrose, falência hepática ou CHC. A cirrose causada pelo VHB é uma das principais indicações para o transplante hepático e representa um alto custo para a saúde pública (CARVALHO P. et al, 2012, KRAMER E. S. et al, 2009).

Para o diagnóstico da infecção primária pelo VHB são avaliados determinados marcadores sorológicos que indicam o estado imunitário do indivíduo, dentre estes o AgHBs (antígeno de superfície do VHB) indicando uma infecção aguda, o anti-HBc Total indicando contato prévio com o vírus e o anti-HBs, marcador sorológico que pode aparecer após a resolução da infecção ou subsequentemente ao esquema de imunização padrão (SAFFAR H. et al., 2014; FONSECA J. C. F. , 2007; IMPERIAL J. C., 1999).

A literatura demonstra que pacientes com infecção crônica pelo VHC e coinfeção pelo VHB apresentam uma progressão acelerada para a fibrose hepática e cirrose e apresentam um maior risco de desenvolverem CHC quando são comparados com pacientes com infecção crônica pelo VHC isolado (KIM M.N. et al, 2013, KRAMER E. S. et al, 2009, BUXTON J.A. et al, 2008, KEEFFE, 2005, MATTOS et al, 2004, GIANNINI E. et al, 2003, IDILMAN R. et al, 2002, KOFF R. S., 2001, ALBERTI A. et al, 1995).

O Comitê Consultivo em Práticas de Imunização (ACIP), do Centro para Controle e Prevenção de Doenças e da OMS, recomendam que as pessoas com doenças crônicas do fígado, incluindo aquelas que apresentarem hepatite crônica pelo VHC, devam ser vacinadas contra ambos os vírus da hepatite A e hepatite B (VILLAR, 2009, DARYL T. et al, 2005, DEVALLE. et al, 2003, SIDDIQUI F. et al, 2001).

A vacinação contra o vírus da hepatite A ou o vírus da hepatite B apresenta baixa eficácia quando administrada em pacientes com doença hepática avançada, especialmente cirrose descompensada, pacientes aguardando transplante de fígado ou pacientes já transplantados (KEEFFE, 2005; BUXTON, 2008).

Há uma série de obstáculos na aplicação das recomendações do CDC (Centro de Controle de Doenças) em vacinar pacientes com doenças crônicas do fígado. Testes para anticorpos contra o VHA ou VHB e a vacinação para ambos os vírus em pacientes com doenças crônicas do fígado ainda apresentam índices baixos na prática clínica. (KEEFFE, 2004; KEEFFE, 2006).

Com base na literatura, é de suma importância o conhecimento do perfil sorológico das hepatites A e B em pacientes portadores de infecção crônica pelo VHC e posterior encaminhamento para imunização específica daqueles que apresentarem sorologia negativa para estes vírus.

EFEITO DA SUPERINFECÇÃO/CO-INFECÇÃO DE UM OUTRO VÍRUS DE HEPATITE NA HISTORIA NATURAL DA DOENÇA

A literatura tem demonstrado que a superinfecção pelo VHA ou VHB em pacientes portadores de infecção crônica pelo VHC está associada a um maior risco de progressão para fibrose, cirrose e carcinoma hepatocelular (KEEFFE, et al, 2006).

Em um importante estudo italiano, prospectivo, Vento e colaboradores demonstraram uma alta incidência de hepatite fulminante (41%) e óbito (35%) causados pelo vírus da hepatite A em portadores crônicos do VHC. Neste estudo, 432 pacientes com hepatite crônica pelo VHC onde 183 destes apresentavam cirrose hepática foram acompanhados pelo período de 7 anos. Todos os pacientes foram submetidos à biópsia hepática um ano antes do início do estudo e foram testados a cada 4 meses para anticorpos contra o VHA. Durante o período de seguimento do estudo, 17 pacientes adquiriram superinfecção pelo VHA. Entre estes pacientes, 7 progrediram para hepatite fulminante, seis destes evoluindo a óbito. Nenhum dos sete pacientes apresentava cirrose, portanto, a cirrose não foi um fator preditivo que favoreceu a hepatite fulminante (VENTO S. et al, 1998).

Estudos demonstraram que as infecções por VHB e VHC simultâneas podem estar associadas a um curso fulminante da hepatite aguda, com progressão mais rápida da doença hepática (BARBOSA J. et al, 2011, LIAW I. F, et al, 2004).

Mohamed e colaboradores avaliaram clínica e histologicamente, 20 pacientes com infecção dupla pelo VHB e VHC em comparação a 33 pacientes portadores apenas de infecção pelo VHC. Os portadores de infecção dupla pelo VHB e VHC apresentaram maior gravidade na doença hepática quando comparados ao grupo dos mono infectados pelo VHC. A evolução para cirrose foi significativamente mais alta em pacientes apresentando infecção dupla em relação aos mono infectados (95% vs 48,5%). De forma similar, a presença de CHC foi mais comum nos portadores de infecção dupla quando comparados ao grupo controle, demonstrando uma progressão de doença hepática mais grave quando esses vírus estão associados (MOHAMED, et al, 1997).

Em outro estudo, 19 pacientes co infectados pelo VHB e VHC apresentando hepatite crônica e 17 pacientes mono infectados pelo VHB ou pelo VHC isolados foram avaliados. Os pacientes co infectados VHB/VHC apresentaram uma maior progressão para fibrose e também apresentaram altos níveis de ALT séricos quando comparados com portadores de infecção crônica pelo VHC isolado (WELTMAN M. D. et al, 1995).

Em um estudo conduzido na França, 23 pacientes, portadores de infecção pelo VHB e VHC e que apresentavam anti-VHC e AgHBs positivo foram estudados por Zarski e colaboradores. O VHC-RNA estava positivo em todos os pacientes do estudo. Estes foram subdivididos em dois grupos de acordo com a presença ou ausência do marcador molecular VHB-DNA. Os parâmetros epidemiológicos, bioquímicos e virológicos não demonstraram diferenças entre os dois grupos. No entanto, a prevalência de cirrose foi mais elevada nos pacientes com infecção dupla pelo VHB e VHC em relação aos mono infectados pelo VHC (ZARSKI J. P., et al, 1998).

1.1.OBJETIVOS

1.1.1. GERAIS

- ▶ Avaliar a prevalência de marcadores sorológicos da hepatite A e hepatite B em pacientes com hepatite C crônica atendidos no ambulatório de Hepatites da Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP

1.1.1.1. PRIMÁRIO

- ▶ Avaliar a prevalência do marcador sorológico da Hepatite A (anti-VHA IgG);
- ▶ Avaliar a prevalência dos marcadores sorológicos da Hepatite B (anti-HBc total, AgHBs, anti-HBs).

2. CASUÍSTICA E MÉTODOS

2.1. CASUÍSTICA

Avaliação prospectiva e retrospectiva dos marcadores sorológicos de contato prévio da hepatite A (VHA) e contato prévio ou atual da hepatite B (VHB) em 1.000 pacientes atendidos no ambulatório de Hepatites da Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP:

:

- ▶ Portadores de infecção crônica pelo VHC, determinado pela presença do anti-VHC e VHC-RNA Quantitativo;
- ▶ Maiores de 18 anos;
- ▶ Ambos os sexos.

2.2. MÉTODOS

- ▶ Os dados sorológicos foram coletados via prontuários e banco de dados do sistema informatizado de resultados laboratoriais do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP;
- ▶ Os pacientes que não apresentaram sorologia realizada para os marcadores do VHA (anti-VHA IgG) e VHB (anti-HBc total, AgHBs e anti-HBs), os mesmos foram solicitados durante consulta médica, conforme conduta de rotina do ambulatório e posteriormente avaliados;
- ▶ Os pacientes que apresentaram sorologia negativa para os marcadores da hepatite A (anti-VHA IgG) e/ou hepatite B (anti-HBc Total) foram encaminhados para imunização.

2.2.1. ASPECTOS ÉTICOS

2.2.1.1. COMITÊ DE ÉTICA

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisas – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 23/01/2013 sob protocolo nº 188.190 (ANEXO).

2.2.2. ANÁLISE ESTATÍSTICA

A prevalência dos marcadores sorológicos para a Hepatite A (anti-VHA IgG) e Hepatite B (anti-HBc total, AgHBs e anti-HBs) foi analisada em pacientes atendidos no ambulatório de Hepatites da Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP retrospectiva e prospectivamente. Os resultados foram expressos em percentual.

3. RESULTADOS

3.1. Prevalência do marcador sorológico anti-VHA IgG em pacientes com infecção crônica pelo VHC

Dos 1.000 pacientes avaliados, o anti-VHA IgG foi positivo em 923 destes pacientes (92,3%), e o anti-VHA IgG foi negativo em 77 (7,7%), não demonstrando, neste caso, contato prévio com o VHA (figura 2).

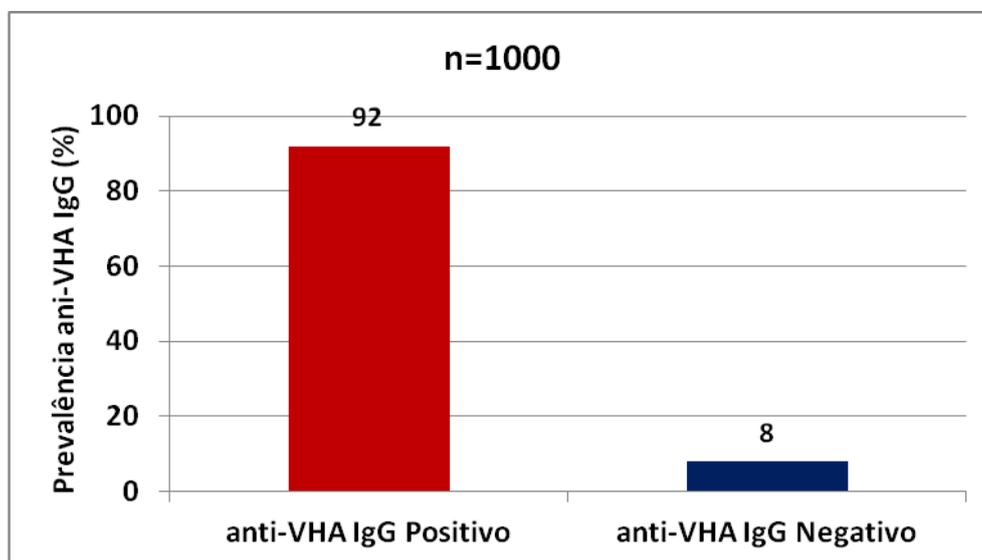


Figura 2 - Prevalência do marcador sorológico anti-VHA IgG em pacientes com infecção crônica pelo VHC (%).

3.2 Prevalência do marcador sorológico anti-VHA IgG em pacientes com infecção crônica pelo VHC de acordo com a faixa etária

Quando os pacientes foram estratificados por idade, o anti-VHA IgG foi encontrado em 14 (61%) dos pacientes entre 20 a 29 anos, 58 (70%) entre 30-39 anos, 111 (85%) entre 40-49 anos, 279 (94%) entre 50-59 anos, e em 461 (99%) dos pacientes com mais de 60 anos. Estes dados são apresentados na tabela 1 e figura 3.

Tabela 1 - Prevalência do marcador sorológico anti-VHA IgG em pacientes com infecção crônica pelo VHC de acordo com a faixa etária(%)

Faixa Etária - VHA	n=1000	anti-VHA IgG	
		Positivo n=923	(%)
20 - 29	23	14	61
30 - 39	83	58	70
40 - 49	131	111	85
50 - 59	296	279	94
> 60	467	461	99

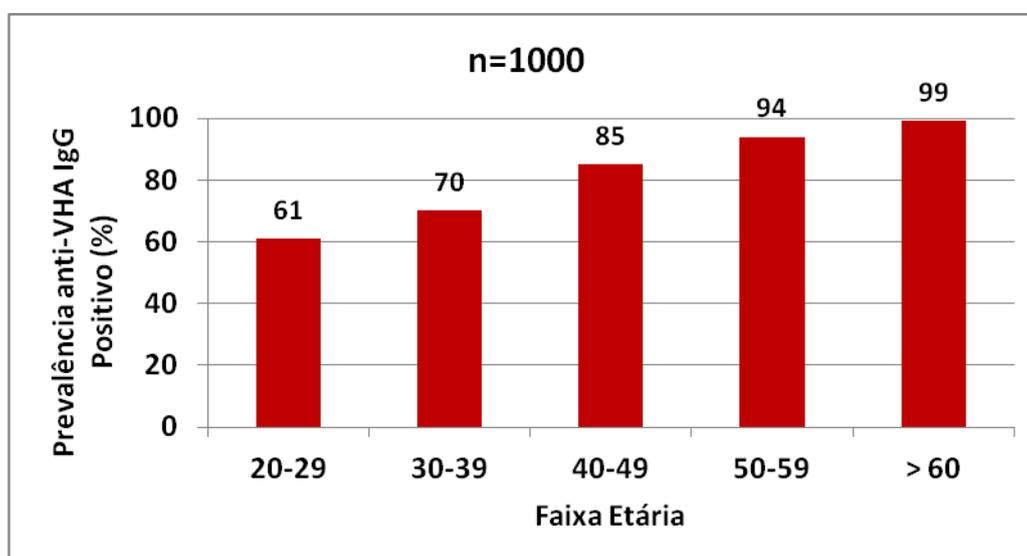


Figura 3 - Prevalência do marcador sorológico anti-VHA IgG em pacientes com infecção crônica pelo VHC de acordo com a faixa etária(%)

3.3 Prevalência do marcador sorológico anti-HBc total em pacientes com infecção crônica pelo VHC

Dos 1.000 pacientes avaliados, o anti-HBc total foi positivo em 24 (24%) destes pacientes e negativo em 756 (76%), não demonstrando contato prévio com o VHB (figura 4).

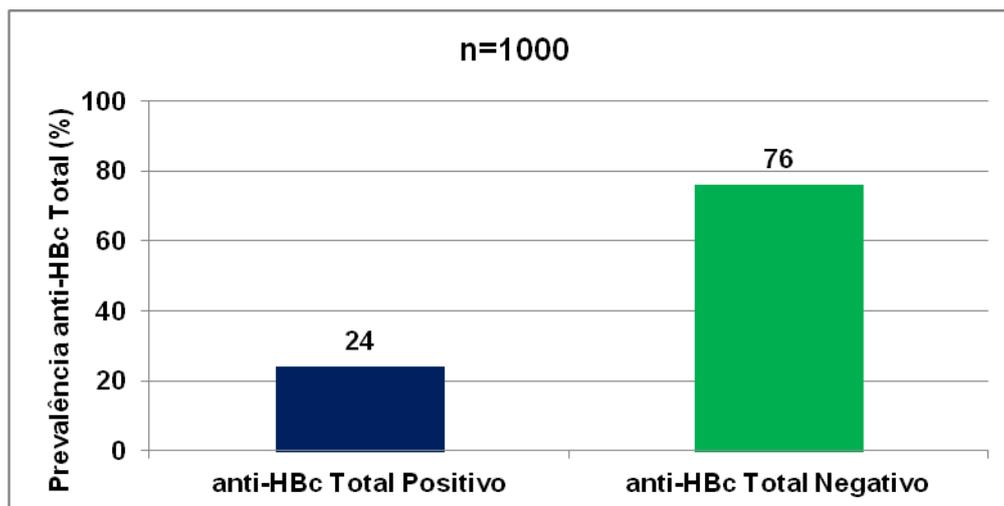


Figura 4 - Prevalência do marcador sorológico anti-HBc total em pacientes com infecção crônica pelo VHC (%)

3.4 Prevalência do marcador sorológico anti-HBc total em pacientes com infecção crônica pelo VHC de acordo com a faixa etária

Quando os 1.000 pacientes foram estratificados por idade, o anti-HBc total foi encontrado em 1 (4,3%) dos pacientes de 20 a 29 anos, 14 (17%) com 30 a 39 anos, 27 (21%) com 40 a 49 anos, 70 (24%) com 50 a 59 anos, e em 132 (28%) dos pacientes com mais de 60 anos. Estes dados são apresentados na tabela 2 e na figura 5.

Tabela 2 - Prevalência do marcador sorológico anti-HBc total em pacientes com infecção crônica pelo VHC de acordo com a faixa etária (%)

Faixa Etária - VHB	n=1000	anti-HBc Total	
		Positivo n=244	(%)
20 - 29	23	1	4,3
30 - 39	83	14	17
40 - 49	131	27	21
50 - 59	296	70	24
> 60	467	132	28

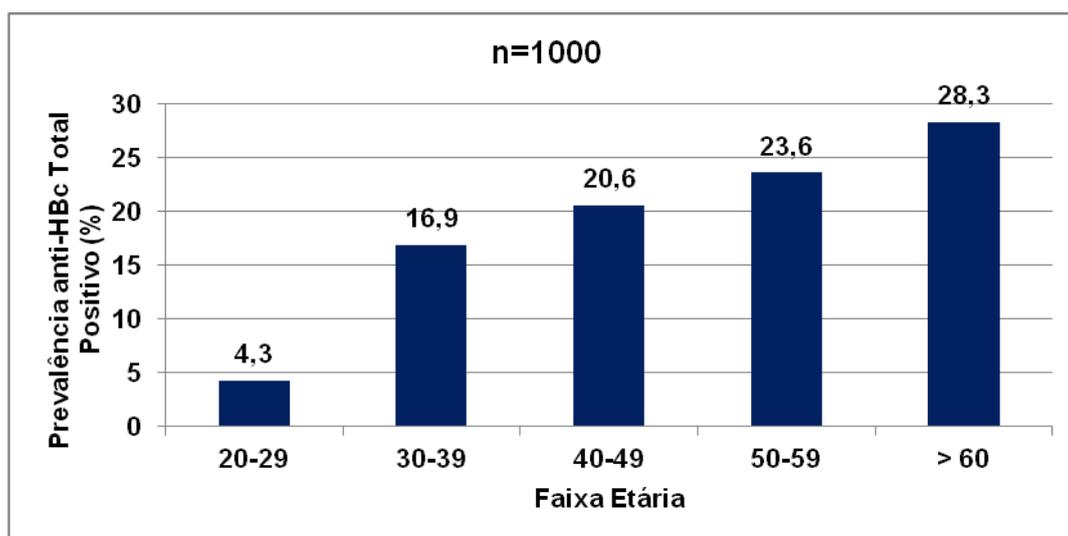


Figura 5 Prevalência do marcador sorológico anti-HBc total em pacientes com infecção crônica pelo VHC de acordo com a faixa etária (%).

3.5 Prevalência de marcadores sorológicos AgHBs e anti-HBs nos pacientes anti-HBc total positivos

Dos 1.000 pacientes avaliados para os marcadores de infecção pelo VHB, o anti-HBc total foi positivo em 244 (24%) destes pacientes dos quais 8 pacientes (0,8%) eram AgHBs positivos, 85 (8,5%) eram anti-HBc total isolado e 157 (16%) eram também anti-HBs positivos, demonstrando imunidade adquirida para o VHB (figura 6).

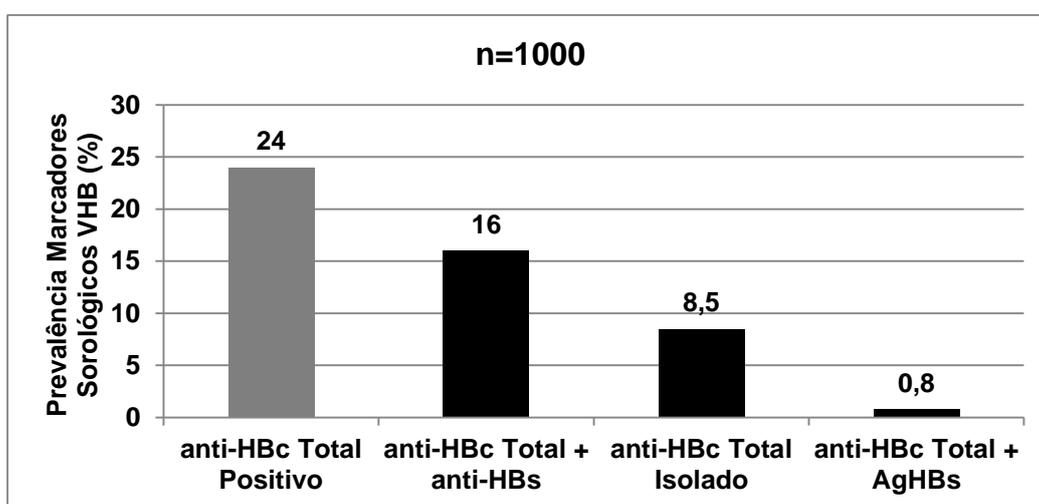


Figura 6 - Prevalência de marcadores sorológicos do VHB em pacientes com infecção crônica pelo VHC (%).

3.6 Prevalência de marcadores sorológicos não solicitados para o VHA e VHB em pacientes infectados pelo VHC nos centros de tratamento primário e secundário

Dos 1.000 pacientes encaminhados ao nosso ambulatório pelos centros de tratamento primário e secundário e incluídos em nosso estudo, 42% destes não apresentavam sorologia solicitada para a hepatite A (anti-VHA IgG) e 29% não havia sido solicitada a sorologia para a hepatite B (anti-HBc total). Estes dados são apresentados na figura 7.

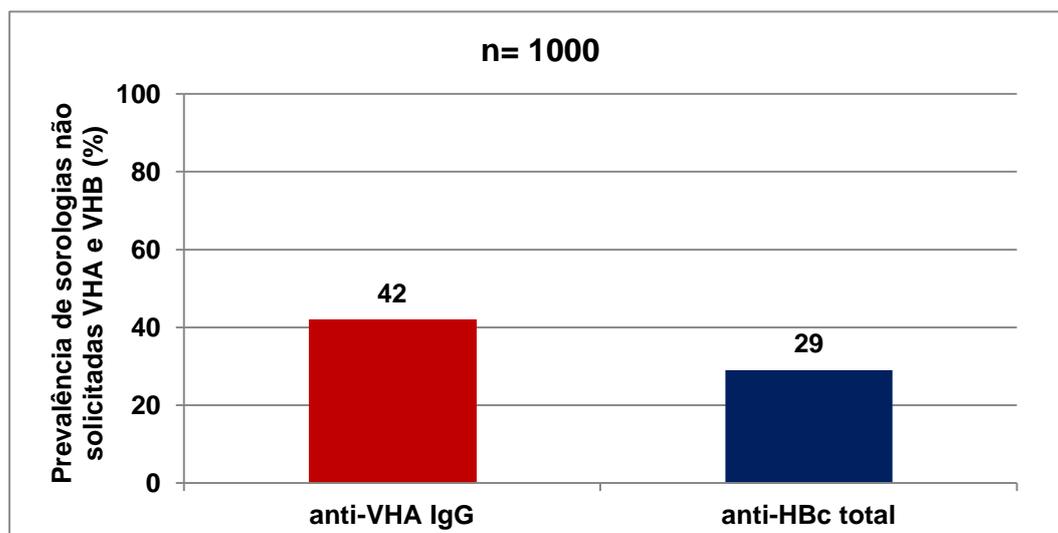


Figura 7 – Prevalência de sorologias não solicitadas para VHA e VHB pelos centros de tratamento primário e secundário (%).

4. DISCUSSÃO

O aumento significativo da morbi-mortalidade da superinfecção aguda pelo VHA e/ou VHB em pacientes com hepatite crônica C subjacente determina a importância de se conhecer o perfil sorológico desses respectivos vírus em pacientes infectados pelo VHC e do encaminhamento para a imunização daqueles pacientes sem contato prévio com os mesmos. (FELSEN U. R. et al., 2010; KEEFFE E.B; REISS G, 2004). A observação mais dramática de superinfecção pelo VHA em pacientes portadores de infecção crônica pelo VHC foi demonstrada em um estudo italiano, que acompanhou 432 pacientes com hepatite C crônica por um período de 7 anos e observou que 17 desses pacientes apresentaram superinfecção pelo VHA, dos quais sete casos evoluíram com hepatite fulminante (VENTO S. et al, 1998).

Em nosso estudo, encontramos uma alta prevalência do anti-VHA IgG, marcador sorológico que indica contato prévio com o VHA, em pacientes portadores de infecção crônica pelo VHC, prevalência essa que aumenta progressivamente com a faixa etária, sendo maior que 90% em pacientes com mais de 50 anos. A prevalência foi menor em pacientes mais jovens, demonstrando a importância de imunização nestes indivíduos devido ao risco elevado de superinfecção pelo VHA e um pior prognóstico de evolução da doença hepática. Comparando nossos dados com um estudo populacional, realizado no Município de São Paulo que avaliou a prevalência do VHA e VHB na população geral (FOCACCIA et al, 1998), observamos uma distribuição semelhante do anti-VHA IgG na população com infecção crônica pelo VHC, quando comparamos com a população geral em São Paulo de mesma faixa etária, como por exemplo nos indivíduos com faixa etária entre 50 a 59 anos onde se observou uma prevalência de 94% em ambos os estudos (IC 90.10 – 99.84%) e em indivíduos com faixa etária superior à 60 anos uma prevalência de 99% no nosso estudo vs 97% na população geral, respectivamente (IC 95.04 – 100%).

O padrão epidemiológico da infecção pelo vírus da Hepatite A vem mudando em vários países em desenvolvimento. Melhorias na situação socioeconômica, melhores condições sanitárias e de práticas de higiene reduziram a incidência de infecção pelo VHA, especialmente em indivíduos com menos de 40 anos de idade, sendo estes mais suscetíveis à infecção pelo VHA e a vacinação deve ser considerada, particularmente, nesta população (CHO C. H. et al, 2011; REDONDO M. P. D. et al, 2009).

Em um estudo retrospectivo, realizado nos Estados Unidos, Sidiqui e colaboradores (2001) avaliaram 1.092 pacientes com hepatite C crônica. Dentre estes, o anti-VHA IgG foi realizado em 671 (61%), sendo positivo em 252 (38%) destes. A prevalência de contato prévio com o VHA foi mais elevada nos pacientes com faixa etária acima de 60 anos (76%). Como visto em nosso estudo, a prevalência de infecção por VHA aumenta com o aumento da faixa etária, mas como a Hepatite A nos Estados Unidos tem baixa endemicidade, a prevalência como um todo é menor naquele país quando comparado ao nosso estudo em pacientes brasileiros.

Em outro estudo, realizado no Brasil, Devalle e colaboradores (2001) avaliaram, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2001, a prevalência do anti-VHA IgG em 197 portadores de infecção crônica pelo VHC encaminhados ao Centro Nacional de Referência em Hepatites Virais (BRCVH). Destes, 170 (86%) apresentaram o marcador anti-VHA IgG positivo. Comparando esta prevalência com a obtida no estudo realizado nos Estados Unidos por Sidiqui e colaboradores, onde o contato prévio com o VHA foi determinado em 38% dos pacientes avaliados, Devalle e cols. apresenta o baixo nível socioeconômico dos indivíduos encaminhados ao BRCVH e a média de idade acima dos 40 anos, como possíveis razões para a alta prevalência encontrada em seu estudo.

Em nosso estudo, encontramos uma prevalência de anti-VHA IgG positivo em 85% dos pacientes com faixa etária entre 40 a 49 anos, chegando a 99% naqueles com idade superior aos 60 anos. Estes dados demonstram a importância de se conhecer o perfil sorológico para a hepatite A nos pacientes

com infecção crônica pelo VHC para se determinar o custo-benefício e encontrar a melhor estratégia para a imunização contra o VHA nesta população.

Esses estudos, incluindo o nosso próprio, sugerem que a prevalência da infecção pelo VHA na população de pacientes com infecção crônica pelo VHC é semelhante a da população geral, obedecendo a endemicidade da infecção pelo VHA na respectiva região geográfica em que foi realizado o estudo.

Quando avaliamos a prevalência do anti-HBc total, este foi positivo em 244 (24%) dos 1.000 pacientes encaminhados ao nosso ambulatório. Após a estratificação por faixa etária, encontramos uma maior prevalência nos pacientes a partir dos 30 anos de idade, sendo 14 (17%) entre 30-39 anos, 27 (21%) entre 40-49 anos, 70 (24%) entre 50-59 anos, e em 132 (28%) dos pacientes com mais de 60 anos.

A prevalência do anti-HBc total, marcador que indica contato prévio com o VHB, foi maior em pacientes com infecção crônica pelo VHC em relação à população geral do Município de São Paulo. Comparando nossos dados, por faixa etária, com o estudo populacional citado anteriormente (FOCACCIA et al, 1998), obtivemos 4.3% vs 0.79% (IC 0.95 – 5.29%) no grupo entre 20 a 29 anos, 17% vs 0.54% (IC 2.52 – 9.49%) entre 30 a 39 anos, 21% vs 0.78% (IC 7.45 – 19.74%) entre 40 a 49 anos, 24% vs 4.88% (IC 7.17 – 23.16%) entre 50 a 59 anos e 28% vs 1.07% (IC 6.88 – 21.58%) nos pacientes com mais de 60 anos de idade. Estes dados sugerem fatores de risco de infecção semelhantes pelo VHB e VHC. Este fato enfatiza a importância dos programas de imunização nesta população.

Os vírus da hepatite B e hepatite C compartilham vias semelhantes de transmissão e a ocorrência de coinfeção ou superinfecção não é incomum, principalmente em áreas de alta prevalência (LIU C. J.; CHEN P. J., 2014; TAYE S. et al, 2014; MENEGOL D.; SPILKI F. R., 2013; SEMNANI S. et al, 2006, LIAW et al, 2002).

Vários estudos demonstram que pacientes com infecção crônica pelo VHC e que desenvolvem superinfecção pelo VHB podem apresentar um pior prognóstico na progressão da doença hepática podendo evoluir para cirrose, hepatite fulminante e/ou CHC (FELSEN U. R. et al., 2010; SEMNANI S. et al, 2006, LIU Z.. et al, 2006; DONATO F. et al, 1998).

Sagnelli E. e colaboradores (2002) investigaram a superinfecção pelo VHB em indivíduos portadores de infecção crônica pelo VHC. Foram incluídos no estudo 44 pacientes, onde 21 eram portadores crônicos de infecção pelo VHC (grupo BC), 20 apresentavam monoinfecção pelo VHB (grupo B controle) e 3 apresentavam infecção pelo VHB/VHC concomitante. A hepatite aguda foi mais grave no grupo BC em relação ao grupo B controle. Dos 21 pacientes acompanhados com superinfecção VHB/VHC (grupo BC), 6 (28.6%) apresentaram sinais clínicos mais graves, dentre estes encefalopatia hepática, ascite ou atividade de protrombina diminuída. Nestes seis pacientes, um evoluiu para hepatite fulminante e óbito em poucos dias.

No Inquérito Nacional de Soroprevalência das Hepatites Virais, realizado em 2010 por Ximenes e colaboradores, a prevalência de anti-HBc IgG, também conhecido como anti-HBc total, marcador sorológico que indica contato com o VHB, foi mais elevada em indivíduos a partir dos 20 anos de idade. Este fato pode ser justificado pela vida sexual mais ativa a partir desta faixa etária, sendo significativamente aumentado o risco de exposição ao VHB (XIMENES R. et al, 2010).

A partir da recomendação feita pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) e a publicação da Portaria nº 2, de 18/01/2013 feita pelo Ministério da Saúde, a vacina contra o VHA foi incorporada ao calendário infantil de imunização devido a uma melhoria nas condições sanitárias do país e, desta forma, uma diminuição no contato natural com este vírus (BRASIL, 2013). Nos demais casos, a imunização ocorrerá a partir de encaminhamento médico onde portadores de hepatopatias crônicas de qualquer etiologia e portadores crônicos do VHC

devem ser encaminhados aos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIE).

O CDC e a OMS recomendam que os indivíduos com doenças crônicas do fígado, incluindo aqueles que apresentarem hepatite crônica pelo VHC, sejam vacinados contra ambos os vírus da hepatite A e hepatite B (VILLAR, 2009, DARYL T. et al, 2005, DEVALLE. et al, 2003, SIDDIQUI F. et al, 2001).

De acordo com o Parecer Técnico nº 04/2010 do Programa Nacional de Imunizações (PNI) e o Programa Nacional para a Prevenção e o Controle das Hepatites Virais (PNHV) do Ministério da Saúde, a imunização para o VHB está disponível para os grupos que apresentam maior vulnerabilidade, independente da faixa etária e, dentre estes, portadores de hepatopatias crônicas e infecção pelo VHC. Estes devem ser encaminhados aos postos de imunização do Sistema Único de Saúde (SUS).

Em nosso estudo, a ausência de sorologias para o VHA (42%) e para o VHB (29%) nos pacientes que procuram atendimento no sistema terciário de saúde demonstra uma falha no manejo destes pacientes no atendimento primário e secundário e, dessa forma, estes não estão sendo encaminhados para o recebimento da imunização ativa, como preconizado nos Guidelines internacionais e na nossa própria portaria do Ministério da Saúde. Aqueles pacientes que apresentaram sorologia negativa para os marcadores da hepatite A e/ou hepatite B foram encaminhados para imunização, conforme preconiza as diretrizes internacionais e locais.

5. CONCLUSÕES

A prevalência de anti-VHA IgG em nossos pacientes com hepatite C crônica foi semelhante à da população geral no município de São Paulo. No entanto, o anti-HBc total foi maior em nossos pacientes, quando comparada historicamente à população geral dos países ocidentais, sugerindo fatores de risco semelhantes para as hepatites B e C, o que enfatiza a importância dos programas de imunização nesta população.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Aasheim E. T.; Seymour M.; Balogun K.; Ngui S. L.; Willians C. J.; Shankar A. G. Acute hepatitis A in an elderly patient after care worker travel to high endemicity country. *Hum. Vaccin Immunother.* v. 9 (11), Epub, 2013.

Afdhal N. H. The natural history of hepatitis C. *seminars in Liver Disease.* v. 24, supplement 2, 2004.

Alberti A., Pontisso P., Chemello L., Fattovich G., Benvegnù L., Belussi F., De Mitri M. S. The interaction between hepatitis B virus and hepatitis C virus in acute and chronic liver disease. *J Hepatol.* v. 1, p 38-41, 1995

Ascione A.; Tartaglione M. T.; Di Constanzo G. G. Natural history of chronic hepatitis C virus infection. *Digestive and Liver Disease.* v. 39, suppl. 1, s4-s7, 2007.

Barbosa J, Calinas F., Tratamento da coinfeção do vírus da hepatite B e C – Resposta Excedida. *Acta Med. Port.* v. 24, p 199-202, 2011

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 02, 18 de janeiro, 2013. Disponível em: [http:// portal.saude.gov.br/portal/saude/gestor/area.cfm?id_area=1611](http://portal.saude.gov.br/portal/saude/gestor/area.cfm?id_area=1611) (citado em 24 de maio 2014).

Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para a hepatite viral C e coinfeções. Série A. Normas e Manuais Técnicos, p. 24, 2011.

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.376, 19 de novembro de 1993. Normas técnicas para coleta, processamento e transfusão de sangue, componentes e derivados. *Diário Oficial, Brasília,* nº 229, 1993.

Buxton, J. A., Kim. J. H. Hepatitis A and hepatitis B vaccination responses in persons with chronic hepatitis C infections: a review of the evidence and current recommendations. *Journal Infectious Diseases Medicine Microbiology*. Vol. 19, p. 197-202, 2008.

Carvalho P.,Schinoni M. I., Andrade J. Vasconcelos R. M. A. Marques P.Meyer R. Araújo A., Menezes T., Oliveira C Macêdo R. S., Macêdo L. S., Leal J. C., Matos B., Schaer R., Simones J. M., Freire S. M., Paraná R. Hepatitis B virus prevalence and vaccination response in health care workers and students at the Federal University of Bahia, Brazil. *Ann Hepatol.*, v. 3, p 330-7, 2012

Chen, S. L.; Morgan, T. R. The natural history of hepatitis C virus (HCV) Infection. *Int. J. Med. Sci.* p. 47-522, 2006.

Chevaliez S.; Pawlotsky J. M. Virology of hepatitis C virus infection. *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology*. v. 26, p. 381-389, 2012.

Cho H. C, Paik S. W., Kim Y. J., Choi M. S., Lee J.H., et al. Seroprevalence of anti-HAV among patients with chronic viral liver disease. *World J Gastroenterol*. v. 2, p 236-41, 2011

Choo, Q. L; Kuo, G; Weiner, A. J. et al. Isolation of cDNA Clone derived from a Blood-Borne Non-A, Non-B Viral Hepatitis Genome. *Science*, v.244, n.4902, p 359-362, 1989.

Clark P. J.; Thompson A. J. Host genomics and HCV treatment response. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. v. 27, p. 212-222, 2012.

Daryl T.Y. Lau M. D, Alex T. Hewlett, D. O. Screening for hepatitis A and B antibodies in patients with chronic liver disease. *The American Journal of Medicine*. v. 118, p 28-33, 2005

Devalle S, Paula V. S, Oliveira J. M, Niel C, Gaspar A.M.C. Hepatitis A virus infection in hepatitis C Brazilian patients. *Journal of Infection*. v. 47, p 125-128, 2003

Donato F.; Boffetta P.; Puoti M. A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. *International Journal of Cancer*. v. 75, p. 347-354, 1998.

Doyle J. S.; Hellard M. E.; Thompson A. J. The role of viral and host genetics in natural history and treatment of chronic HCV infection. *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology*. v. 26, p. 413-427, 2012.

Felsen U. R.; Fishbein D. A.; Litwin A. H. Low rates of hepatitis A and B vaccination in patients with chronic hepatitis C at an urban methadone maintenance program. *Journal Addict Dis*. v. 29 (4), p. 461-465, 2010.

Ferreira, C. S. Frequência do polimorfismo rs 12979860, no gene da IL28B, em pacientes portadores de hepatite C crônica e em controles sadios: nova metodologia de baixo custo e menor tempo para genotipagem [dissertação]. São Paulo. Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, 2013. [acesso em: 27-05-2014]. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5168/tde-01082013-140016>

Foccacia, R.; Conceição, O.J.; Sette-J. R, H.; et al. Estimated prevalence of viral hepatitis on the general population of the Municipality of São Paulo, Measured by Plasmatic Marker through Samples Collected from Stratified, Randomized and Residence-Based Population Survey. *Braz. J. Infec. Dis.*, v.2, p.269-284, 1998.

Fonseca J. C. F. Natural history of chronic hepatitis B. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. v. 40 (6), p. 672-677, 2007.

Gatselis N. K.; Zachou K.; Saitis A.; Samara M.; Dalekos G. N. Individualization of chronic hepatitis C treatment according to the host characteristics. *World Journal Gastroenterology*. v. 20 (11), p. 2839-2854, 2014.

Ghany M. G.; Strader D. B.; Thomas D. L.; Seeff L. B. Diagnosis, management and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology*. P. 1335-1374, 2009.

Giannini E., Ceppa P., Botta F., Fasoli A., Romagnoli P., Ansaldi F., Durando P., Risso D., Lantieri P. B., Icardi G. C., Testa R., Previous hepatitis B virus infection is associated with worse disease stage and occult hepatitis B virus infection has low prevalence and pathogenicity in hepatitis C virus-positive patients. *Liver Int.* v. 1, p 12-8, 2003.

Gomez E. V.; Rodriguez Y. S.; Bertot L. C.; Gonzales A. T.; Perez Y. M.; Soler E. A., et al. The natural history of compensated HCV-related cirrhosis: A prospective long-term study. *Journal of Hepatology*. v. 58, p. 434-444, 2013.

Hajarizadeh B. ; Grebely J.; Dore G. J. Epidemiology and natural history of HCV infection. *Nat. Rev. Gastroenterology and Hepatology*. v. 10, p. 553-562, 2013.

Hofer H.; Riedel T. W.; Janata O.; Penner E.; Holzmann H.; Munda P. S., et al. Spontaneous viral clearance in patients with acute hepatitis C can be predicted by repeated measurements of serum viral load. *Hepatology*. v.37 (1), p. 60-64, 2003.

Idilman R., De M. N, Colantoni A., Nadir A., Van Thiel D. H., The effect of high dose and short interval HBV vaccination in individuals with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol*. v. 2, p 435-9, 2002

Imperial J. C. Natural history of chronic hepatitis B and C. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. v. 14, suppl. s1-s5, 1999.

Keeffe, E. B.; Reiss, G. Hepatitis vaccination in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* vol. 19, p. 715-727, 2004.

Keeffe, E. B. Acute hepatitis A and B in patients with chronic liver disease: prevention through vaccination. *The American Journal of Medicine.* Vol. 118, p. 21-27, 2005

Keeffe, E. B. Hepatitis A and B superimposed on chronic liver disease: vaccine-preventable diseases. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association,* vol 117, p. 227-238, 2006a.

Keeffe, E Reiss, G,. Vaccination against hepatitis B in patients with chronic liver disease. *Hepatitis Vaccinations,* v. 5, p 58-62, 2006b

KIM, Il. J., et al. Factors influencing the severity of acute viral hepatitis A. *The Korean Journal of Hepatology.* Vol. 16, p. 295-300, 2010.

Kim M. N., Kim B. K., Han K. H., Hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C virus infection in the Asia-Pacific region. *Journal of Gastroenterology,* Epub., 2013

Kiyosawa, K. et al. Interrelationship of blood transfusion, Non- A, Non- B hepatitis an hepatocellular carcinoma: analysis by detection of antibody to hepatitis C virus. *Hepatology,* v. 12, p. 671-675, 1990.

Koff R. S. Risks associated with hepatitis A and hepatitis B in patients with hepatitis C. *J Clin Gastroenterol.* v. 1, p 20-6, 2001.

Kramer E. S., Hofmann C., Smith P. G., Shiffman M. L, Sterling R. K. Response to hepatitis A and B vaccine alone or in combination in patients with chronic hepatitis C virus and advanced fibrosis. *Dig Dis Sci.* v. 9, p 2016-25, 2009

Liaw Y. F. Hepatitis C virus superinfection in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Journal of Gastroenterology.* v. 37 (13), p. 65-8, 2002.

Liaw Y. F., Chen Y.C., Sheen I. S., Chien R. N., Yeh C. T., Chu C. M., Impact of acute hepatitis C virus superinfection in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology*. v. 4, p 1024-9, 2004

Liu C. J.; Chen P. J. Updates on the treatment and outcomes of dual chronic hepatitis C and B virus infection. *World Journal of Gastroenterology*. v. 20(11); p. 2955-2961, 2014.

Liu Z.; Hou J. Hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) Dual infection. *International Journal of Medicine*. v. 3 (2), p. 57-62, 2006.

Maasoumy B.; Wedemeyer H. Natural history of acute and chronic hepatitis C. *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology*. v. 26, p. 401-412, 2012.

Martinelli, C.M.T., Turchi, M.D., Souto, F.J., et al. Anti-HBc testing for blood donations in areas with hepatitis B endemicity. *Rev. Panam.Salud.Publica.*, vol.6, p.69-73, 1999.

Mattos A. A., Gomes E. B., Tovo C. V., Alexandre C. O., Remião J. O. Hepatitis B vaccine efficacy in patients with chronic liver disease by hepatitis C virus. *Arq Gastroenterol*. v. 3, p 180-4, 2004

Menegol D.; Spilki F. R. Seroprevalence of hepatitis B and C markers at the population level in the municipality of Caxias do Sul, southern Brazil. *Brazilian Journal of Microbiology*. v. 44 (4), p. 1237-1240, 2013.

Minakari M.; Tahmasebi A.; Motlagh M. H.; Ataei M.; Kalantari H.; Tavakkoli H. Efficacy of double dose recombinant hepatitis B vaccination in chronic hepatitis C, compared to standard dose vaccination. *International Journal of Preventive Medicine*. v. 5 (2), p. 145-151, 2014.

Mohamed A. S., Karawi M. A., Mesa G. A. Dual Infection with hepatitis C and B viruses: Clinical and histological study Saudi patients. *Hepatogastroenterology*. v. 17, p 1404-6, 1997.

Rao H. Y.; Sun D. G.; Jiang D.; Yang R. F.; Guo F.; Wang J. H., et al. IL28B genetic variants and gender are associated with spontaneous clearance of hepatitis C virus infection. *Journal of Viral Hepatitis*. v. 19, p. 173-181, 2012.

Rauch A.; Kutalik Z.; Descombes P.; Cai T.; Di Iulio J.; Mueller T., et al. Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a Genome-Wide Association Study. *Gastroenterology*. v. 138, p. 1338-1345, 2010.

Redondo D. M. P, Almaraz A, Jiménez R.V. M, Santamaría A, Castro J, Torrego J. C, Caro P. A. Comparison of two vaccination strategies against hepatitis A and B in patients with chronic hepatitis C. *Rev Esp Enferm Dig*. v. 101, p 265-274, 2009

Re V. D.; Gragnani L.; Fognani E.; Piluso A.; Izzo F.; Mangia A. et al. Impacto f immunogenetic IL28B polymorphism on natural outcome of HCV infection. *Biomed Research International*. p. 1-8, 2014.

Rowe I. A., Parker R., Armstrong M. J., Houlihan D. D., Mutimer D. J. Hepatitis A virus vaccination in persons with hepatitis C virus infection: consequences of quality measure implementation. *Hepatology*, v. 2, p 501-6, 2012,

Saab S., Lee C., Shpaner A., Ibrahim A. B. Seroepidemiology of hepatitis A in patients with chronic liver disease. *J Viral Hepat*. v. 1, p 101-5, 2005

Saffar H.; Ajami A.; Saffar M. J.; Shojaei J.; Anvari M. S.; Esfandabad K. S. et al. Prevalence of hepatitis B virus seromarkers in young adults vaccinated at birth; Impact on the epidemiology of hepatitis B infection in Iran. *Hepat. Mon*. v.14 (5), p. 1-5, 2014.

Semnani S.; Roshandel G.; Abdolahi N.; Besharat S.; Keshtkar A. A.,; Joshakani H., et al. HBV/HCV co-infection in Iran: A Seroepidemiology based study. *Pakistan Journal of Biological Sciences*. v. 9 (13), p. 2538-2540, 2006.

Siddiqui F., Mutchnick M., Kinzie J. Peleman R., Naylor P., Ehrinpreis M. Prevalence of hepatitis A virus and hepatitis B virus immunity in patients with polymerase chain reaction-confirmed hepatitis C: implications for vaccination strategy. *Am J Gastroenterol.* v. 3, p 858-63, 2001

Shim M., Khaykis I., Park J. Bini E. J Susceptibility to hepatitis A in patients with chronic liver disease due to hepatitis C virus infection: missed opportunities for vaccination. *Hepatology.* v. 3, p 688-95, 2005

Singal A. G.; Volk M. L.; Jensen D.; Di Bisceglie A. M.; Schoenfeld P. S. A sustained viral response is associated with reduced liver-related morbidity and mortality in patients with hepatitis C virus. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* v. 8, p. 280-288, 2010.

Strauss, E. Hepatite C. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical,* v. 34, p. 69-82, 2001.

Tao Y. L.; Tang Y. L.; Qiu J. P.; Cai X. F.; Xen X. T.; Wang Y. X., et al. Prevalence of hepatitis C infection among intravenous drug users in Shanghai. *World Journal of Gastroenterology.* v. 19(32), p. 5320-5325, 2013.

Taye S.; Abduljerim A.; Hussen M. Prevalence of hepatitis B and C virus infections among patients with chronic hepatitis at Bereka Medical Center, Southeast Ethiopia: a retrospective study. *BMC Research Notes.* v. 7, p. 272-275, 2014

Tenner C. T., Herzog K., Chaudhari S., Bini E. J., Weinshel E. H. Knowledge, attitudes and barriers regarding vaccination against hepatitis A and B in patients with chronic hepatitis C virus infection: a survey of family medicine and internal medicine physicians in the United States. *Int J Clin Pract.* v. 10 p 1009-13, 2012

Thomas D. L.; Astemborski J.; Rai R. M.; Anania F. A.; Schaeffer M.; Galai N., et al. The natural history of hepatitis C virus infection: Host, viral and environmental factors. *American Medical Association*. v. 284 (4), p.450-456, 2000.

Tong, M.J., et al. Clinical outcomes after transfusion- associated hepatitis C. *New England Journal of Medicine*, v. 332, p. 1463-1466, 1995.

Velosa J.; Caldeira L.; Lopes A. I.; Guerreiro L.; Marinho R. Management for hepatitis C. *Portuguese Journal of Gastroenterology*. v. 19 (3), p. 133-139, 2012.

Vento, S, et al. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *The New England Journal of Medicine*. vol. 338, p. 286-90, 1998.

Villar L. M., Melo M. M., Calado I. A., Almeida A. J., Lampe E., Gaspar A. M. Should Brazilian patients with chronic hepatitis C virus infection be vaccinated against hepatitis A virus? *J Gastroenterol Hepatol*. v. 2, p 238-42, 2008

Ximenes, R. A. A.; Pereira L. M. M. B.; Moreira L. C.; Braga M. C.; Montarroyos U. R. Methodology of a Nationwide Cross-Sectional Survey of Prevalence and Epidemiological Patterns of hepatitis A, B and C infection in Brazil. *Cad. Saúde Pública*. v. 26 (9), p. 1693-1704, 2010.

Weltman M. D., Brotodihardjo A., Crewe E. B. Farrell G. C., Bilous M., Grierson J. M.. Coinfection with hepatitis B and C or B, C and delta viruses results in severe chronic liver disease and responds poorly to interferon-alpha treatment.. *J Viral Hepat*. v. 1, p 39-45, 1995

Zarski J. P., Bohn B., Bastie A., Pawlotsky J. M., Baud M., Bost-Bezeaux F., Tran van N J., Seigneurin J. M., Buffet C., Dhumeaux D. Characteristics of patients with dual infection by hepatitis B and C viruses. *J Hepatol.* v. 1, p 27-33, 1998.