

Ministério da Saúde
Secretaria de Estado da Saúde de Goiás - SES
Superintendência de Vigilância em Saúde - SUVISA
Gerência de Vigilância Epidemiológica das Doenças Transmissíveis - GVEDT

**INFORME EPIDEMIOLÓGICO DAS HEPATITES B e C
DO ESTADO DE GOIÁS**

Coordenação Estadual de Controle das Hepatites Virais - CECHV

Resumo

Hepatite Viral existe em todo o mundo e é hoje considerado o maior problema global de saúde pública. Especialmente o vírus da hepatite B e da hepatite C são os agentes causais responsáveis pela transmissão parenteral, sexual e vertical (transmissão perinatal) dessa doença, os quais se encontram associados a uma substancial proporção de casos de doença crônica do fígado incluindo hepatite crônica, cirrose hepática e hepatocarcinoma, importantes seqüelas da infecção. Ambos os agentes tem ampla distribuição mundial e tem sido estimado que haja cerca de 400 milhões de indivíduos cronicamente infectados pelo HBV e cerca de 170 milhões de portadores de HCV distribuídos pelo globo terrestre.

Apesar de sua maior prevalência e transmissibilidade, hepatite viral tem recebido menor atenção global do que o HIV. A Organização Mundial de Saúde (OMS) chamou os esforços de prevenção e controle de hepatites virais de "bem sucedidos, mas fragmentados sem uma estratégia abrangente para a hepatite viral" (WHO). Contudo, na 63ª Assembléia Mundial da Saúde da Organização Mundial da Saúde, ocorrida em maio de 2010, foi aprovada uma resolução para estabelecer "metas e estratégias para o controle da doença, aumentar a educação e promover a triagem e tratamento" de pessoas infectadas com o VHB e VHC (WHO, 63ª Assembléia Mundial da Saúde, 2010), o que define bem a crescente preocupação global com hepatite viral em todos os contextos.

O conhecimento do perfil epidemiológico e clínico de uma população compreende uma estratégia básica para se estabelecer a vigilância e o controle de uma infecção. A disponibilidade e acessibilidade aos recursos laboratoriais para um diagnóstico conclusivo e à assistência básica compreendem estratégias de crucial importância e, também, complementares, as quais devem ser trabalhadas de forma articulada para o cumprimento daquele propósito.

Este manuscrito compreende um Informe Epidemiológico sobre as Hepatites B e C no Estado de Goiás, no contexto de sua vigilância e epidemiologia, além de uma análise crítica dos dados apresentados, do ponto de vista técnico-científico, sobre os dois agravos, envolvendo o controle e diagnóstico laboratorial da infecção, a biologia e a epidemiologia dos dois agentes causais.

Introdução

Hepatite viral é uma infecção do fígado causada por um ou mais dos seis conhecidos vírus hepatotrópicos designados como HAV-HGV (Stapleton JT et al, 2011). Hepatite Viral existe em todo o mundo e é hoje considerado um dos maiores problemas globais de Saúde Pública (Nakai K et al, 2001). Apesar do conhecimento da existência dos seis agentes causais, o Vírus da Hepatite B (HBV) e o Vírus da Hepatite C (HCV), são os responsáveis pela transmissão parenteral e sexual dessa doença (Ding X et al, 2003), os quais encontram-se consistentemente associados a uma substancial proporção de casos de doença crônica do fígado, incluindo Hepatite Crônica, Cirrose Hepática e Hepatocarcinoma (HCC) (Kao JH et al, 2002).

O vírus da hepatite B (HBV) tem ampla distribuição mundial e causa infecção persistente em cerca de 400 milhões de pessoas. Tem sido estimado que cerca de 600.000 pessoas morrem a cada ano por doença do fígado HBV relacionada ou por carcinoma hepatocelular (Shepard CW et al, 2006). Hepatite B representa a décima causa de morbidade e mortalidade do mundo (Lavanchy, 2004).

O HBV é um DNA vírus de 3.2 Kb pertencente à família Hepadnaviridae. Ele contém um rico repertório antigênico, constituído [1] pelas proteínas de superfície (Pré-S1, pré-S2 e S), originadas de um único gene pelo uso alternativo de códon de inicialização para síntese de cada uma delas, sendo todas constituintes do HBsAg; [2] Pelo antígeno do core (HBcAg) e pelo produto de seu processamento - a proteína e (HBeAg) – ambos, também, originados de um único gene do genoma viral (Pré-C/C). Após a infecção, anticorpos específicos são formados contra todos os antígenos acima mencionados e, assim, através da avaliação do sistema antígeno-anticorpo presente pode-se, então, estabelecer um sistema para o diagnóstico da infecção, bem como para observar o seu curso evolutivo (Juszczak 2000; Chan 2002).

As conseqüências da infecção aguda pelo HBV são altamente variáveis. Recém-nascidos geralmente não desenvolvem quaisquer sinais ou sintomas clínicos, e a infecção produz doença típica em apenas 5-15% das crianças com 1 a 5 anos de idade (McMahon B. et al, 1985). Crianças com idade acima de 5 anos e adultos são sintomáticos em 33 a 50% dos casos de infecção, com severidade variando de moderada até fulminante. O risco de desenvolvimento de infecção crônica varia inversamente com a idade e é mais elevada (acima de 90%) em crianças infectadas no período perinatal (Hyamis K 1995). Entre 25 e 50% das crianças infectadas entre 1 e 5 anos de idade desenvolvem infecção crônica, comparado com índices de 6 a 10% observados em crianças acima de 5 anos e adultos (Mahoney, 1999).

É estabelecido que o HCV é um vírus a RNA, com polaridade positiva, molecularmente clonado, e que contém um genoma constituído por cerca de 9.6Kb, cuja organização relaciona-se àqueles pertencentes à família Flaviviridae (Szabó E et al., 2003). A infecção por esse agente é diagnosticada pela detecção de anticorpos específicos anti-HCV e pela presença do RNA viral no soro (Cacciola I et al, 1999). Apenas entre 5 e 10% dos casos de Hepatite C aguda associam-se a presença de sinais e sintomas que caracterizam a forma aguda da infecção e em apenas entre 30 e 40% dos pacientes infectados observa-se o clareamento viral; os demais evoluem para a forma crônica (Main J, 1995). Estima-se que haja 170 milhões de portadores do HCV distribuídos pelo globo terrestre (Kao J and Chen D, 2000) e que mais de 350.000 pessoas morrem a cada ano de doença do fígado HCV-relacionada.

O delineamento do perfil epidemiológico de uma população no contexto das hepatites B e C compreende um processo laborioso do ponto de vista técnico-científico em função de duas variáveis a serem consideradas: A primeira

relaciona-se a expressão clínica da doença aguda, que por apresentar-se assintomática (ou subclínica) na maior parte dos casos – especialmente na infecção pelo vírus C - pode dificultar a identificação segura da via de transmissão do agente ou da fonte de infecção, bem como a época de sua ocorrência. A segunda refere-se ao diagnóstico preciso e conclusivo da infecção, o qual está na dependência dos recursos tecnológicos e laboratoriais disponíveis, mas que também, pode sofrer influência da biologia dos agentes (variabilidade, mutação, imunogenicidade) e da resposta imune do hospedeiro. Adicionalmente, esses fatores podem dificultar a definição do status clínico do paciente e a identificação da forma clínica da doença.

Metodologia

Este manuscrito compreende um Informe Epidemiológico sobre as Hepatites B e C, agravos incidentes na população do Estado de Goiás e em todo o território nacional.

O Estado de Goiás está dividido em 5 macrorregiões designadas por Centro-Oeste, Centro-Norte, Nordeste, Sudoeste e Centro-Sudeste, compostas, respectivamente por 72, 60, 31, 28 e 55 municípios, e sua população tem sido estimada em 6.004.045 habitantes. Nesta oportunidade, apresentamos uma análise descritiva dos casos notificados e confirmados em todo Estado, e que estão registrados na base de dados do SINAN – Sistema de Informação de Agravos de Notificação, relativos ao período de 2007-2011. Paralelamente, é feita uma análise crítica dos dados apresentados e uma abordagem técnico-científica atualizada sobre os dois agravos, no contexto do diagnóstico laboratorial da infecção, da biologia e da epidemiologia dos dois agentes causais. Para coleta dos dados dos Sistemas de Informação do Ministério da Saúde, adotamos o programa Tabwin.

Resultados e Discussão

Tabela 1.

Freqüência de Hepatites Virais por Classificação Etiológica, segundo ano de notificação (2007-2011).

Ano da Notificação	Ign/Branco	Vírus A	Vírus B	Vírus C	Vírus B+D	Vírus E	Vírus B+C	Vírus A+B	Vírus A+C	Não se Aplica	Total
2007	4.038	256	1.164	296	0	2	57	3	0	160	5.976
2008	3.717	220	1.022	193	6	0	48	4	2	24	5.236
2009	5.593	458	1.528	172	2	0	23	5	0	18	7.799
2010	3.555	222	1.365	194	0	0	29	13	0	45	5.423
2011	4.959	129	1.616	152	3	0	27	20	4	120	7.030
Total	21.862	1.285	6.695	1.007	11	2	184	45	6	367	31.464

A tabela 1 apresenta a freqüência de hepatites virais, distribuída de acordo com a classificação etiológica, considerando os agentes de A a E. Nesta tabela é demonstrado que do total de 31.464 casos notificados durante o período de 2007 a 2011 na população goiana, o número de casos de exposição ao HBV foi de 6.695 casos cuja indicação é definida pela detecção do anticorpo contra o antígeno do *core* do HBV na circulação sanguínea. Esse marcador sorológico, em função de sua elevada imunogenicidade (Vanlandschoot P. et al, 2003), mantém-se detectável indefinidamente ao longo de toda a vida de todos os indivíduos que tiveram contato com o vírus, sendo, portanto, o marcador de escolha para identificar a população exposta a esse agente. Assim, classicamente, ele se mantém presente na circulação tanto nos casos de infecção aguda, crônica ou nas situações que definem imunidade natural ao HBV. No entanto, em certas circunstâncias, especificamente nos casos de infecção muito recente, dependendo da data da coleta,

o anti-HBc pode ainda não estar presente na circulação em níveis detectáveis, e esse marcador ser insuficiente para caracterizar a população que teve contato com o HBV (Pondé R, 2011). Nesses casos a infecção/exposição poderá ser definida pela detecção de outros marcadores de infecção recente, isolados ou em associação, mesmo que seja infrequente que um paciente possa ser identificado em um momento tão prévio de uma infecção em uma fase pré-sintomática.

Nesta tabela também é apresentado o número de casos notificados de hepatite que tiveram teste sorológico reagente para anticorpos contra o vírus da hepatite C (anti-HCV) (1.007 casos). A detecção desse marcador na circulação indica exposição ao HCV ocorrida em algum momento da vida, o que o torna, portanto, um ótimo indicador epidemiológico de infecção. A detecção desses anticorpos é feita através de ensaios conhecidos como testes de triagem sorológica, representados essencialmente por ensaios imunoenzimáticos e de quimioluminescência, além dos testes rápidos (imunocromatográficos), recentemente introduzidos no mercado. Ensaios imunoenzimáticos e de quimioluminescência compreendem metodologias de elevada sensibilidade e especificidade na identificação daqueles anticorpos, o que oferece segurança na identificação da população exposta. No entanto, a despeito da elevada especificidade desses testes – a qual está em torno de 99% (Alborino F et al, 2011), tem sido observado que em populações com baixa prevalência (<10%) de infecção por HCV (como indivíduos imunocompetentes, população de doadores de sangue, militares e na população geral), a proporção de resultados falsamente positivos é de aproximadamente 35% (Alter M et al, 2003), portanto, demasiadamente elevada. Paralelamente, a elevada sensibilidade característica desses ensaios – que pode alcançar taxas de 100% (Alborino F et al, 2011), pode induzir a fraca reatividade inespecífica caracterizada por densidades ópticas e índices baixos, induzindo a equívocos na interpretação dos resultados. Portanto, diante desses dados, há de se considerar que apenas ensaios de triagem sorológica para HCV podem ser insuficientes para constatação da verdadeira exposição ao agente (Alter M et al, 2003). Essa limitação sugere a necessidade de realização de testes adicionais, tais como Imunoblot e ensaios de detecção molecular, para confirmação do resultado, evitando, assim, dados superestimados de exposição da população ao HCV. Assim, a não disponibilização dessas ferramentas laboratoriais para conclusão dos casos pode estar interferindo nos dados aqui apresentados.

Desde que o HBV e o HCV compartilham entre si o modo de transmissão, a infecção combinada entre ambos é de ocorrência frequente, particularmente em áreas onde os dois agentes são endêmicos (Zarski J et al, 1998). A infecção combinada tem sido estabelecida sorologicamente pela detecção do antígeno de superfície (HBsAg) e pela presença de anticorpos específicos anti-HCV e RNA viral no soro (Squadrito G et al, 2002), e sua maior incidência tem sido observada em população de hemodialisados / renais crônicos (Otedo A et al, 2003).

De acordo com os dados aqui apresentados, do total de 31.464 casos de hepatites notificados, em 184 deles a coinfeção pelos dois agentes foi observada. Alguns relatos clínicos têm indicado que pacientes que se apresentam infectados pelos dois agentes, tendem a desenvolver formas mais severas de doença do fígado, com aumento significativo do risco de hepatite fulminante, cirrose hepática e HCC, particularmente aqueles que apresentam níveis de DNA HBV relacionado detectáveis na circulação (Zarski J et al, 1998).

A presença de Infecção Oculta pelo HBV (isto é, presença de DNA/HBV e anti-HBc na circulação sanguínea com HBsAg não detectável) tem sido um achado frequente em pacientes persistentemente infectados pelo HCV (Squadrito G et al, 2002; Inigo E et al, 2003), embora sejam desconhecidas, ou pelo menos obscuras as suas conseqüências clínico-patológicas. Há algumas evidências de que essa associação possa influenciar negativamente na resposta a terapia antiviral ao HCV (Fukuda R et al, 1999; De-Maria N et al, 2000), bem como contribuir para piora do dano hepático.

Consistente com essa afirmação, [Sagnelli et al. \[2002\]](#), demonstrou que a prevalência de doença severa do fígado apresentou-se mais elevada em pacientes anti-HCV positivo/anti-HBc positivo e negativo para HBsAg, do que naqueles pacientes que apenas apresentavam positividade para anticorpos anti-HCV, indicando que a infecção oculta pode influenciar desfavoravelmente no curso da doença hepática. Porém, tem-se observado que pacientes co-infectados pelo HBV e HCV, portadores de anticorpos anti-HCV, apresentam baixa atividade de DNA-polimerase do HBV, baixos níveis de DNA detectáveis no soro, e baixos níveis de antígeno de superfície (HBsAg) demonstráveis na circulação, o que caracteriza supressão da replicação do HBV pelo HCV ([Zarski J-P et al, 1998](#); [Lusida I et al, 2003](#)).

É possível que a co-infecção HBV / HCV possa ter um impacto no curso da infecção pelo HCV, na severidade da doença do fígado e mesmo na resposta terapêutica como tem sido demonstrado. Além disso, as várias evidências do efeito direto do HBV na carcinogênese hepática e a persistência de seqüências do DNA do HBV aparecem como um importante fator de risco para subsequente expansão clonal de células hepáticas com conseqüente desenvolvimento de HCC ([Koike et al, 1996](#)).

Tabela 2.

Freqüência de Hepatite B de acordo com a Forma Clínica, segundo ano de notificação - período de 2007-2011.
(Índice de casos confirmados de Hepatite B e sua classificação de acordo com a Forma Clínica apresentada (Status Clínico do paciente), durante o período de 2007 a 2011).

Ano da notificação	Ign/Branco	Hepatite Aguda	Hepatite Crônica/Portador	Hep. Fulminante	Inconclusivo	Total
2007	562	119	459	0	24	1.164
2008	571	69	373	0	9	1.022
2009	981	124	410	1	12	1.528
2010	918	86	350	0	11	1.365
2011	1.145	65	384	2	20	1.616
Total	4.177	463	1.976	3	76	6.695

No homem, a infecção pelo VHB pode se dá na forma inaparente ou de doença clínica manifesta, a qual pode evoluir de uma forma aguda para cura, com imunidade duradoura, mas, também para o estado de portador crônico assintomático ([Maruyama et al. 1993](#)). Mais raramente a infecção pelo VHB pode levar à Hepatite fulminante (1 a 2% das pessoas com doença aguda) e demonstra uma taxa de caso-fatalidade de 63-93% ([Mahoney 1999](#); [Stefan et al. 2002](#)).

Em 70% dos casos em adultos e em 90% em crianças com idade inferior a 5 anos, a infecção aguda apresenta-se subclínica ([Lin and Kirchner 2004](#)). A forma crônica pode progredir para um quadro de Cirrose e/ou Carcinoma Hepatocelular (CHC). Quando a infecção ocorre em crianças com idade inferior a 1 ano, a evolução para cronicidade atinge taxas em torno de 90% decrescendo com o aumento da idade. Em apenas 6-10% dos adultos expostos ao HBV ocorre evolução para cronicidade ([Mahoney 1999](#); [Chang, 2007](#)).

A tabela 2 demonstra a distribuição dos casos confirmados de infecção pelo HBV e a classificação da infecção de acordo com a “Forma Clínica” apresentada, baseado nos achados sorológicos. Entende-se como caso confirmado, aquele caso suspeito que apresentou resultado sorológico positivo/reagente para hepatite. Do total de casos diagnosticados naquele período (6.695), 463 casos foram classificados como hepatite aguda (caracterizada laboratorialmente pela detecção do HBsAg, anti-HBc IgM e anti-HBcTotal na circulação sanguínea), enquanto 1.976 casos tiveram forma clínica definida como hepatite crônica (caracterizada pelo perfil HBsAg [+], anti-HBcTtotal [+] e anti-HBcIgM [-]), ambas classificações efetuadas de acordo com a ficha de notificação epidemiológica. Três casos foram clinicamente definidos como hepatite fulminante, o que originou um total de 2.442 casos de exposição ao HBV cuja forma clínica pode ser

classificada. De acordo com a ficha de notificação e seu guia de preenchimento, consideram-se como “inconclusivos” aqueles casos cujas situações sorológicas não podem definir (ou não se enquadram em) nenhuma das Formas Clínicas citadas anteriormente (76). No entanto, são também tratados como “inconclusivo” aqueles casos cuja “Classificação Final” ficou definida como “Cicatriz Sorológica”. “Cicatriz Sorológica” compreende uma condição clínica pós-exposição ao HBV, que pode justificar os elevados índices de casos aqui apresentados como “Ignorados/Branco” (4.177) – como informado pelo sistema, mas que de acordo com a informação contida no guia de preenchimento deveria ter sido “preenchido automaticamente” como “casos inconclusivos”. A condição de Cicatriz Sorológica será abordada na próxima tabela.

Considerando o número total de casos confirmados de exposição ao HBV (6.695) e o número de casos cuja forma clínica pode ser definida (2.442), observa-se, a partir desse estudo, elevado número de casos de infecção pelo HBV (4.253 casos) em que a Forma Clínica da infecção não pode ser definida de acordo com os achados sorológicos.

Esses números para efeito de levantamento estatístico podem comprometer todo o estudo e traduzir um perfil epidemiológico equivocado da população. No entanto, há algumas situações sorológicas peculiares e que devem ser consideradas na classificação das Formas Clínicas. Por exemplo, no contexto da infecção aguda, em certas circunstâncias, poderá não ocorrer a detecção do HBsAg (por inibição de sua síntese – “clareamento precoce” ou por bloqueio de sua síntese/secreção (Chaudhuri V, et al, 2004; Sengupta S, et al, 2007) ou mutação (Melegari M, et al, 1997; Osiowy C, 2006) ou mesmo pela demora na coleta da amostra, e o marcador anti-HBcIgM (ou total) ser o único indicador de fase aguda da infecção (Badur and Akgun, 2001; Pondé R, 2013). Essa ocorrência impediria a caracterização do quadro de infecção aguda (subestimando esses números) e induziria a concluir a forma clínica como falsamente “Inconclusiva”, aumentando o número de casos classificados equivocadamente nesta condição. Assim, seria importante e necessário a introdução de ensaio de detecção genômica para classificação dos casos agudos de infecção por HBV com HBsAg não detectável. Essa estratégia eliminaria a limitação existente para elucidação desses casos e permitiria a correta classificação da forma clínica da infecção pelo HBV nessa população.

Como acima descrito, de acordo com a ficha de notificação epidemiológica, casos de Infecção Crônica são definidos pela positividade para HBsAg e anti-HBcTotal e anti-HBcIgM não detectável. No entanto, há possibilidade de Infecção Crônica não estar caracterizada tipicamente de acordo com o perfil sorológico acima [e isso ocorre com ampla frequência (Grob P et al, 2001; Pondé R et al, 2010), mas apenas pela presença de anti-HBcTotal, com HBsAg não detectável (e DNA positivo), o que define uma forma peculiar de infecção crônica denominada Infecção Oculta (Raimondo G et al, 2007). Essa condição sorológica implicaria na classificação desses casos como “inconclusivo”, elevando estatisticamente o número de casos cuja Forma Clínica estaria indefinida. Por outro lado, se devidamente diagnosticada essa condição clínica, incidiria corretamente no número de casos computados de Infecção Crônica, caracterizando com maior fidelidade a população que se apresenta com esse status clínico. Porém, para se estabelecer corretamente o diagnóstico de Infecção Oculta (caracterizada pelo perfil anti-HBcTotal isolado), e assim, elucidação dos casos atípicos de Infecção Crônica, seria necessário a introdução do ensaio de detecção molecular para HBV (HBV-DNA), como também o é para elucidação dos casos de infecção aguda sem HBsAg, o que, ainda, não está contemplado na ficha de notificação.

Com relação ao número de indivíduos diagnosticados como portadores crônicos do HBV (1.976), é importante salientar que a sua caracterização baseada na detecção de HBsAg e anti-HBcTotal (com anti-HBc IgM negativo) à partir de uma única avaliação sorológica, pode não ser absolutamente correta do ponto de vista clínico-laboratorial, desde que

hepatite B crônica é definida classicamente pela detecção de HBsAg na circulação por um período superior a 6 meses (Mahoney, 1999). Assim, esse postulado universalmente aceito, pode tornar uma avaliação sorológica única e pontual insuficiente para estabelecer o diagnóstico conclusivo.

No que se refere ao número de casos agudos de infecção pelo HBV apresentados na tabela 2 (463) e sua caracterização sorológica baseada na positividade para HBsAg, anti-HBcIgM e anti-HBcTotal, pela importância no contexto laboratorial e não menos no âmbito epidemiológico, deve ser destacado que em casos de reagudização de uma infecção Crônica, o marcador sorológico anti-HBcIgM estará detectável na circulação, o que tornaria o caso passível de ser classificado como agudo, equivocadamente.

É notável, entretanto, que o diagnóstico desses casos peculiares de Infecção Crônica e Infecção Aguda por HBV não poderiam alterar significativamente os índices de casos crônicos e agudos identificados na população e apresentados nesta tabela, e nem mesmo seriam suficientes para reduzir expressivamente o número de casos classificados como “Ignorados/Branco”, desde que (e principalmente porque) aqui se incluem os casos de exposição ao HBV definidos pela Cicatriz Sorológica, os quais são considerados na Tabela 3. Porém, é necessário que os mesmos sejam conhecidos e considerados, pois, mesmo que sua influência a nível epidemiológico seja pouco representativa, suas implicações clínicas e laboratoriais são de grande importância no contexto da infecção pelo HBV.

Para concluir, fato curioso são os dados apresentados na tabela 2 sugerirem maior prevalência de infecção crônica do que de infecção aguda, o que é incompatível com a evolução natural da infecção pelo HBV. Diante deste cenário, há de se considerar que os dados aqui apresentados relacionam-se à fase clínica da infecção (definida de acordo com os achados sorológicos naquela ocasião) na qual se encontra uma pequena parcela da população HBV-infectada (com infecção em desenvolvimento), não refletindo a proporção de casos de indivíduos infectados que desenvolvem infecção crônica com relação ao total de expostos. Assim, o elevado número de casos de Cicatriz Sorológica (ou imunidade natural), não contemplados nesta tabela, mas apresentados na Tabela 3, definem bem o caráter benigno da infecção, corroborando que em apenas 6-10% dos casos de infecção pelo HBV, há evolução para forma crônica, de acordo com sua história natural. O que significa que a grande maioria dos casos agudos de infecção pelo HBV evolui para recuperação.

Tabela 3.

Frequência de hepatite B por “Classificação Final” de acordo com ano de notificação (2007-2011)

(Número de casos classificados como ‘Cicatriz Sorológica’ de acordo com o número de casos confirmados de exposição ao HBV, durante o período de 2007 a 2011).

Ano da notificação	Ign/Branco	Conf. Laboratorial	Descartado	Cicatriz Sorológica	Inconclusivo	Total
2007	4	604	1	543	12	1.164
2008	4	448	0	560	10	1.022
2009	2	564	0	959	3	1.528
2010	1	456	0	905	3	1.365
2011	0	479	0	1.095	42	1.616
Total	11	2.551	1	4.062	70	6.695

Nessa tabela é demonstrado o número de casos classificados como “Cicatriz Sorológica” (4.062), considerando o total de casos de exposição ao HBV que puderam ser confirmados (6.695). Essa condição define as situações sorológicas que denunciam exposição ao HBV – pela presença do marcador anti-HBc Total, e desenvolvimento de imunidade - caracterizada pela detecção de anticorpos contra o antígeno de superfície do HBV (anti-HBs).

Sobre “Cicatriz Sorológica” duas vertentes devem ser analisadas, as quais refletem diretamente no perfil epidemiológico da população analisada para esse agravo e, conseqüentemente, na fidelidade dos dados estatísticos.

A primeira se refere a sua influência direta na definição da “Forma Clínica” da infecção (de acordo com a ficha de notificação), e a segunda refere-se à sua precisa caracterização clínico-laboratorial, que, por influência de fatores ligados ao indivíduo infectado, ao agente e à estratégia de diagnóstico, pode sofrer variações e não se apresentar como classicamente é definida, e, por conseguinte, pode refletir estatisticamente no número de casos classificados como hepatite crônica.

Como acima mencionado, a infecção pelo HBV, no homem, pode variar da forma clínica inaparente até doença clínica manifesta, a qual pode evoluir de uma forma aguda para cura, com imunidade duradoura, mas, também para o estado de portador crônico (Maruyama et al, 1993), condição que, eventualmente, pode levar à seqüelas como cirrose e carcinoma hepatocelular (Kao J-H et al., 2002). Assim, “Cicatriz Sorológica” define um status clínico pós-exposição ao HBV com evolução para imunidade e compreende um dos itens da “Classificação Final” para os casos de infecção comprovada. No entanto, essa condição, uma vez assim classificada, estatisticamente, exerce influência direta no número de casos considerados como “inconclusivos” [alimentando esse número] no que diz respeito à classificação da hepatite B de acordo com a “Forma Clínica”, baseado nos dados da ficha de notificação e investigação epidemiológica e seu guia de preenchimento. Esses são demonstrados como casos “Ignorados/Branco” na Tabela 2.

Tomando por base a somatória do número de casos classificados como infecção aguda, infecção crônica/portadores assintomáticos e hepatite fulminante (2.442 casos) e subtraímos do número total de casos confirmados de exposição/infecção pelo HBV (6.695 casos), excluindo-se o número de casos verdadeiramente inconclusivos, além daqueles ignorados, descartados e em branco, teremos índices extraordinários de hepatite B (4.006 casos), [como aqui apresentados] cuja “Forma Clínica” da infecção (ou status clínico) não poderia ser definida (aqui demonstrados como “Cicatriz Sorológica”. Isso ocorre porque aquelas situações sorológicas que definem um quadro de “Cicatriz Sorológica”, automaticamente, tem a “Forma Clínica definida como “inconclusivo”, de acordo com o guia de preenchimento (e apresentados como “Ignorados/Branco” na Tabela 2 (4.177), bem como também assim o são classificadas as situações sorológicas cujo perfil sorológico observado não está de acordo com o estabelecido para classificação da forma clínica da doença como infecção aguda, ou crônica/estado de portador assintomático (76 casos – Tabela 2). Essa dinâmica, por conseqüência, provoca dados equivocados na classificação da hepatite B na população de acordo com a “Forma Clínica” manifesta, definindo como “inconclusivo/Ign-Branco” não apenas aqueles casos cuja forma clínica não pode ser classificada, mas também, todos os casos de exposição/infecção pelo HBV com evolução para imunidade e cura.

Assim, seria prudente e correto o bloqueio desse link (“Classificação Final”: “Cicatriz Sorológica” e “Forma Clínica: “Inconclusivo”, com a finalidade de serem classificados como “Inconclusivos” apenas os casos verdadeiramente inconclusivos. Ou seja, casos em que a Forma Clínica não pode ser classificada. Adicionalmente, seria importante haver a inclusão na “Classificação Final” de uma opção indicando “Imunidade Vacinal” ao HBV, para indicar aqueles casos caracterizados pela presença de anticorpos anti-HBs apenas, diferindo este status daqueles oriundos de exposição natural ao agente [imunidade natural], classificados como “Cicatriz Sorológica”.

Há outra situação que tem contribuído para alimentar o número de casos “inconclusivos” para esse agravo e que deve ser considerada. Isso se refere àquelas formas clínicas de hepatite aguda e crônica que podem ser diagnosticadas considerando perfis sorológicos pouco comuns (ou atípicos) (Pondé R, 2013) os quais não são contemplados na ficha de

notificação, bem como a não inclusão da pesquisa de marcador molecular do HBV no diagnóstico da infecção, para encerramento dos casos. A consideração desses dois fatores (influência direta da Cicatriz Sorológica na definição da Forma Clínica e o diagnóstico (caracterização) laboratorial das formas aguda e crônica da hepatite B no contexto dos perfis atípicos), diretamente reduziria o número de casos de hepatite B cuja forma clínica tem sido definida como “inconclusivo”, elevando, por sua vez, o número de casos de infecção aguda e crônica na população, o que pode ser estatisticamente significativo, além de definir a população imune ao HBV no contexto da “Cicatriz Sorológica”, o que é epidemiologicamente correto.

A segunda vertente a ser considerada refere-se àqueles casos de Cicatriz Sorológica cujo marcador de imunidade (anti-HBs) está presente na circulação, porém, abaixo dos níveis de detecção (Pondé R et al, 2010). Apesar de, por definição, Cicatriz Sorológica caracterizar-se pela detecção de anticorpos anti-HBc e anti-HBs no perfil sorológico e traduzir imunidade ao HBV, nestes casos a imunidade e, portanto, Cicatriz Sorológica, é definida apenas pela detecção de anti-HBc total na circulação, em função da baixa imunogenicidade do HBsAg (Milich and Leroux-Roels, 2003; Desombere I, et al, 2006), ou resposta imune do hospedeiro fracamente detectável (Greub G. et al, 2001; Bocher B, et al, 1996; Bauer T et al, 2006), ou ainda, em função da baixa sensibilidade dos imunobiológicos na detecção de anticorpos anti-HBs (Heijntink R et al, 2002). O conhecimento dessa possibilidade (ou variação no perfil sorológico) impediria [1] que os dados epidemiológicos sobre a população imune ao HBV ficassem subestimados, [2] minimizaria o número de casos de exposição ao HBV cuja forma clínica ficasse definida como “inconclusivo” e, ainda, [3] daria margem para investigação de casos de infecção crônica com HBsAg não detectável, ou seja, Infecção Oculta, através da pesquisa do DNA viral. Como estratégia para identificação dessa população (imune), tem sido proposto o booster vacinal para avaliação da resposta imune secundária (detecção de anti-HBs após 1-2 semanas), a qual, quando presente, caracterizaria imunidade ao HBV e cicatriz sorológica (Ural O and Findik D, 2001; Pondé R et al, 2010). Essa estratégia definiria mais adequadamente e com maior fidelidade o perfil epidemiológico da população para esse agravo.

Em conclusão, o ponto frágil da Ficha Epidemiológica não se refere à dificuldade de se definir a Forma Clínica da infecção (ou a fase em que ela se encontra), mas bem mais à Classificação Final como Cicatriz Sorológica. Isto porque, se 90% dos adultos HBV infectados evoluem para recuperação, é provável que a grande maioria apresente um status clínico (ou perfil sorológico) de Cicatriz, mesmo que essa condição, na maior parte dos casos, pode não ser caracterizada de acordo com os critérios da Ficha de Notificação, ou seja, na forma em que é classicamente definida.

Tabela 4

Distribuição dos casos de infecção pelo HBV de acordo com a provável fonte de infecção / rota de transmissão

Ano da Notificação	Ignorado/ Branco	Sexual	Transfusão Sanguínea	Uso de Drogas	Vertical	Acidente Trabalho	Hemo-díalise	Domiciliar	Tratamento cirúrgico	dentário	Pessoa pessoa	Alimento/ Água	Outros	TOTAL
2007	827	225	17	7	6	3	0	12	2	31	8	1	34	1.173
2008	844	122	12	2	3	1	6	6	0	8	2	1	27	1.034
2009	1.145	299	7	0	4	1	0	7	2	9	9	2	59	1.544
2010	1.001	208	14	1	3	6	0	20	0	19	8	6	89	1.375
2011	1.061	300	18	3	10	5	1	10	0	14	6	1	202	1.631
Total	4.878	1.154	68	13	26	16	7	55	4	81	33	11	411	6.757

O VHB é disseminado através do contato com fluidos infectados, sendo o homem o seu único hospedeiro natural. O sangue é o mais importante veículo de transmissão, entretanto outros fluidos têm também sido implicados, incluindo

sêmem e saliva. Assim é reconhecido que a transmissão do VHB pode ocorrer por exposição percutânea ou de mucosa a corpos fluidos infecciosos, por contato sexual com pessoas infectadas, além da transmissão perinatal, a partir de mães infectadas com o agente. Não há evidência constatada de que a infecção possa ocorrer por transmissão aérea e material fecal não parece ser fonte de infecção (Hou et al. 2005; Shepard C et al, 2006).

A Tabela 4 demonstra a distribuição dos casos comprovados de infecção por HBV de acordo com a provável fonte de infecção/rota de transmissão e evidencia a via sexual como aquela mais prevalente dentre as identificáveis (1.154 casos), corroborando esta como uma importante e bem caracterizada via de disseminação do HBV.

A frequência e o padrão de transmissão do VHB variam consideravelmente em diversas partes do mundo. Em áreas endêmicas, a maioria dos indivíduos é infectada na idade perinatal - por transmissão vertical, ou ainda durante a infância, na idade pré-escolar. Em áreas de endemicidade intermediária (na qual se insere o Brasil) a transmissão ocorre frequentemente por exposição perinatal ou horizontal (sexual), enquanto que em áreas de baixa prevalência a transmissão ocorre preferencialmente de forma horizontal - por exposição percutânea, ou por via sexual (Wright 2006, Hou et al. 2005, Lavanchy 2004). A rota de transmissão tem importantes implicações clínicas uma vez que a probabilidade de desenvolvimento da infecção crônica é extremamente elevada quando a infecção é adquirida na idade perinatal ou pré-escolar (Lavanchy 2004).

Ao analisar os dados da tabela 4 deve-se ter em mente que as informações sobre a provável fonte de infecção ali demonstrada podem não ser totalmente precisas, desde que as mesmas foram identificadas ou presumidas a partir das informações do paciente na ocasião do preenchimento da ficha de notificação. Assim, elas mesmas podem ser inexatas, passíveis de equívocos e de difícil comprovação epidemiológica, tais como o número de casos de infecção por tratamento dentário (81 casos), uma rota eficiente de transmissão, porém, com procedimentos de prevenção amplamente estabelecidos. A mesma análise pode ser feita com relação ao número de casos ligados à transfusão sanguínea (68), ainda que não eliminados, minimizados pela tecnologia atualmente aplicada na prevenção. O elevado número de casos cuja fonte de infecção não foi identificada (4.878 casos) em parte poderia ser justificado pela característica assintomática ou subclínica da infecção pós-exposição ao HBV, pela variada rota de transmissão do agente, ou ainda, por desconhecimento da mesma. No que se refere ao número de casos de transmissão vertical (26) aparentemente baixo, pode denotar falta de acesso às medidas de prevenção e controle da infecção ou desconhecimento de sua existência por parte da população afetada.

Surpreendente é o baixo número de casos de infecção por HBV via uso de drogas injetáveis como aqui apresentados (13), considerando a elevada transmissibilidade do HBV e a exposição percutânea como uma eficiente rota de transmissão. No entanto, a epidemiologia do HBV no contexto de sua transmissão via uso de drogas injetáveis, recentemente analisada por Nelson et al (2010), demonstrou que a prevalência de infecção por HBV nessa população (com base na detecção do HBsAg) é relativamente baixa (estando tipicamente abaixo de 10% em países de baixa prevalência e acima de 10% em países de elevada prevalência). Esses dados tornam um subsídio para sustentar esses baixos índices aqui observados. Porém, os mesmos devem ser considerados com cautela.

Finalmente, os números apontados para transmissão 'domiciliar' do HBV e por 'contato pessoa-pessoa' (55 e 33 casos, respectivamente) podem não estar de acordo com as conhecidas formas de transmissão do agente e sugere equívoco no preenchimento da ficha epidemiológica ou na análise dos casos. Contudo, alguns estudos têm demonstrado que a transmissão horizontal intrafamiliar do HBV (envolvendo irmãos adultos, cônjuges e filhos) é possível e importante para transmissão e manutenção do HBV na comunidade (Chakravarty R et al, 2005; Del Corno and Civardi, 2006), o que

fornece evidência epidemiológica para diferentes modos de disseminação do vírus daqueles já bem estabelecidos (Gupta S et al, 2008).

Tabela 5

**Frequência de hepatite C por “Forma Clínica” segundo ano de notificação e município de residência [2007-2011].
Distribuição dos casos confirmados de infecção por HCV de acordo com a Forma Clínica da doença.**

Ano da notificação	Ign/Branco	Hepatite Aguda	Hepatite Crônica/Portador	Hep. Fulminante	Inconclusivo	Total
2007	36	7	246	0	7	296
2008	21	8	159	0	5	193
2009	10	7	150	1	4	172
2010	30	9	146	1	8	194
2011	19	6	120	0	7	152
Total	116	37	821	2	31	1.007

A tabela 5 demonstra o número de casos confirmados de hepatite C e a classificação da infecção de acordo com a forma clínica baseada nos achados sorológicos. De acordo com a ficha de notificação epidemiológica das hepatites virais, é definida como infecção aguda pelo HCV casos de hepatite C que tenham sido comprovado soroconversão recente (menos de 6 meses) de anti-HCV negativo para anti-HCV positivo, enquanto que a presença de anticorpos anti-HCV associado a detecção de HCV/RNA na circulação define infecção crônica.

Os dados desse informativo demonstram que do total de 1.007 casos de infecção pelo HCV diagnosticados durante o período de 2007-2011, 821 foram classificados na forma crônica, 37 como infecção aguda, enquanto 31 casos não puderam ser classificados de acordo com o perfil sorológico encontrado e, portanto, definidos como casos “Inconclusivos”.

De acordo com a história natural da infecção pelo HCV é sabido que a grande maioria (85% aproximadamente) dos indivíduos que entram em contato com esse agente evolui para o estado de portador crônico, desenvolvendo infecção persistente ou doença persistente benigna (ambas as condições clínicas definidas pela detecção de anticorpos anti-HCV e RNA na circulação), enquanto apenas uma pequena parcela (em torno de 15%) dos infectados evoluem para cura (Infecção Resolvida). Esses indivíduos expressam na circulação sanguínea apenas o anti-HCV, marcador de exposição ao agente e que define “Cicatriz Sorológica”. Assim, a tabela 5 parece refletir com fidelidade o perfil evolutivo característico da infecção (exposição seguida de recuperação da infecção), desde que a grande maioria dos casos confirmados foram classificados como crônicos (821 casos), enquanto a menor parte deles (37) foram diagnosticados como agudos.

No entanto, deve-se ter em mente que o diagnóstico clínico-laboratorial fidedigno da infecção aguda por HCV tem sido difícil estabelecer. Isso ocorre porque, em função da natureza caracteristicamente assintomática da infecção, a maioria dos pacientes recentemente infectados não apresenta doença/hepatite aguda e, como resultado, poucos casos são levados ao conhecimento médico ou são diagnosticados laboratorialmente (Irving W et al, 2008). No contexto laboratorial as dificuldades se ampliam desde que a investigação de anticorpos IgM para HCV – um comum marcador de infecção aguda – não é seguro nem aplicável no contexto da infecção por HCV (Sagnelli et al, 2005), o que limita como ferramenta para diagnóstico de infecção por HCV a detecção de anticorpos totais e de RNA na circulação sanguínea.

A infecção pelo vírus da hepatite C pode ser dividida em três grupos clínicos, a saber: “Infecção Resolvida” (em torno de 15% dos casos), definida em pacientes são anti-HCV positivos e HCV/RNA negativos e demonstram índices normais de alanina aminotransferase (ALT); Infecção Persistente (ocorrendo em 15% dos casos), definida em pacientes

que são anti-HCV e HCV/RNA positivos e demonstram elevados níveis de ALT; e, finalmente, “Doença Persistente Benigna”, envolvendo aproximadamente 70% dos casos nos quais os pacientes são positivos para anticorpos anti-HCV e para HCV/RNA, mas demonstram níveis normais ou moderadamente elevados de ALT (CDC National Center for Infectious Disease Report, www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/c.2001). Dessa forma, o atual algoritmo para o diagnóstico da infecção por HCV envolve a detecção de anticorpos anti-HCV associada ou não a detecção de HCV/RNA na circulação. Enquanto esses ensaios são hábeis a distinguir entre infecção passada, infecção resolvida e infecção ativa, eles não permitem a discriminação de infecção aguda ou exacerbação aguda de uma infecção crônica (Irving W et al, 2008; Pondé R, 2011).

No que se refere ao elevado número de casos apresentados como Ignorados ou em Branco (116), deve ser ressaltado que nesse total estão inclusos os 97 casos de “Cicatriz Sorológica”, demonstrados na tabela correspondente à “Classificação Final”, número este corroborado pela correlação entre as variáveis “Confirmação laboratorial / Cicatriz Sorológica”.

A despeito dos critérios aqui adotados para definir e classificar infecção por HCV deve-se estar ciente de que nem sempre a confirmação dos casos de infecção é possível tendo como recurso laboratorial apenas ensaios de triagem sorológica e ensaios de detecção molecular. Em amostras de indivíduos que são positivos em ensaios de triagem (anti-HCV [+]) e negativos no teste molecular (RNA-HCV [-]) – o que poderia sugerir falsa positividade, há necessidade de realização de um ensaio adicional conhecido como immunoblot (RIBA-Recobinant Immunoblotting Assay/Chiron ou Inno-LIA/Innogenetics). Este compreende um ensaio sorológico utilizado não apenas para confirmar a verdadeira positividade obtida nos testes de triagem, mas, também, para diagnosticar casos de infecção em que o RNA/HCV não está detectável (fase de baixa viremia ou nos casos de infecção oculta por HCV*) (Carreño V et al, 2012). Isso significa que certas situações existem nas quais o resultado de HCV/RNA pode ser negativo em pessoas com infecção ativa, e que o ensaio molecular pode não ser decisivo no diagnóstico da infecção por HCV, desde que sua negatividade não exclui possibilidade de infecção.

* Infecção Oculta pelo HCV é definida como presença do RNA/HCV no fígado e nas células mononucleares do sangue periférico na ausência de RNA detectável no soro pelos ensaios padronizados. Pode ser encontrada em pacientes anti-HCV positivos com níveis normais das enzimas hepáticas no soro e em pacientes anti-HCV negativos com enzimas hepáticas persistentemente elevadas.

Tabela 6
Frequência de hepatite C por “Classificação Final” de acordo com ano de notificação e Município de residência (2007-2011) (Número de casos classificados como “Cicatriz Sorológica” de acordo com o número de casos confirmados de exposição ao HCV, durante o período de 2007 a 2011).

Ano da notificação	Ign/Branco	Conf. Laboratorial	Cicatriz Sorológica	Inconclusivo	Total
2007	0	261	32	3	296
2008	1	171	19	2	193
2009	0	165	7	0	172
2010	0	174	20	0	194
2011	0	133	19	0	152
Total	1	904	97	5	1.007

Nesta tabela é demonstrado o número de casos classificados como “Cicatriz Sorológica”, considerando o total de casos de exposição ao HCV que foram confirmados. Essa condição é caracterizada laboratorialmente pela detecção de

anticorpos anti-HCV na circulação sanguínea com RNA não detectável. De acordo com o guia de preenchimento da ficha de notificação, os casos de hepatite C cuja “Forma Clínica” não foi possível determinar de acordo com o perfil sorológico (e molecular), são definidos como “Inconclusivos” (5 casos).

A partir desta tabela observa-se que a definição do status clínico pós-exposição ao HCV parece ser mais consistente e precisa quando comparada a do HBV. Isso pode ser justificado pela maior facilidade que há na classificação da infecção por HCV [de acordo com a forma clínica], tendo como referência apenas a análise de um único marcador sorológico e um molecular. No entanto, convém destacar que os casos de “Cicatriz” só podem ser assim definidos após constatação da ausência de RNA na circulação sanguínea, avaliação esta que não foi conduzida na totalidade dos 97 casos aqui demonstrados. Isso sugere que, frente a um resultado de triagem positiva para HCV, além da necessidade de confirmação do resultado inicialmente obtido (já ressaltada), a realização do ensaio molecular não pode ser subestimada.

Tabela 7

Frequência de casos confirmados de hepatite pelo vírus C por Fonte/Mecanismo de infecção, segundo ano da notificação.

(Distribuição dos casos de infecção pelo HCV de acordo com a provável fonte de infecção / rota de transmissão)

Ano da Notificação	Ign/Branco	Transfusão		Uso de		Acidente		Tratamento		Pessoa/		TOTAL
		Sexual	Sanguínea	Drogas	Vertical	Trabalho	Domiciliar	Cirúrgico	Dentário	Outros		
2007	201	27	16	26	5	2	1	3	11	0	4	296
2008	169	11	6	3	1	1	0	0	1	0	1	193
2009	137	7	4	9	0	1	2	0	8	1	3	172
2010	152	21	4	5	0	1	0	1	3	3	4	194
2011	117	17	2	6	0	1	0	0	3	0	6	152
Total	776	83	32	49	6	6	3	4	26	4	18	1.007

A tabela 7 demonstra os casos de infecção pelo vírus da hepatite C distribuídos de acordo com a provável fonte de infecção/rota de transmissão, baseado nos antecedentes epidemiológicos declarados pela população investigada, constantes na ficha de notificação epidemiológica. A partir dos dados apresentados observa-se que uso de drogas e transfusão sanguínea correspondem aos principais fatores envolvidos na transmissão do HCV em nossa região (49 e 32 casos respectivamente).

É bem estabelecido que a exposição a sangue infectado compreende o principal fator de risco para infecção por HCV. No entanto, no contexto da transfusão sanguínea, a possibilidade de transmissão do HCV tem se reduzido exponencialmente. Desde a introdução dos testes para detecção de anticorpos anti-HCV na triagem de doadores, o risco residual estava essencialmente limitado àquelas unidades de sangue coletadas de doadores durante o conhecido período de “Janela Imunológica”, o qual se estende por 70 dias pós-infecção (Giachetti C et al, 2002). Atualmente, com a introdução dos ensaios de amplificação genômica, o período de “janela” está reduzido para aproximadamente 11 dias (Kolk D et al, 2002), permitindo a detecção de sangue infeccioso cerca de 50 a 60 dias mais cedo do que os testes sorológicos convencionais, o que minimiza a possibilidade de transmissão do agente por essa rota, apesar da existência de um risco residual ser reconhecida. Por outro lado, a comprovação de casos de transmissão do HCV por transfusão compreende um processo delicado, desde que mediante essa possibilidade, deve ser considerado não apenas fatores relacionados à qualificação do sangue doado, mas, também, a epidemiologia do agente, as características clínicas da doença e aos antecedentes clínicos do paciente. Dessa forma, os casos aqui divulgados devem ser tratados à luz dessas

ponderações bem como considerada a possibilidade de antecedentes epidemiológicos não fidedignos ou incertos, ou conclusões de difícil sustentação, no que diz respeito a fonte de infecção.

No que se refere ao uso de drogas ilícitas injetáveis, essa conduta se mantém como elevado fator de risco de infecção por HCV e o número de casos de transmissão por essa via aqui demonstrados (49 casos) pode ser justificado pela epidemiologia do agente já reconhecida. Uma revisão atualizada da epidemiologia global das hepatites virais entre usuários de drogas (Nelson PK et al, 2011), demonstrou que a prevalência de infecção por HCV naquela população variou de 40 a >80% tanto em países desenvolvidos como em desenvolvimento, demonstrando que esse comportamento social tem contribuído amplamente para circulação e manutenção desse agente na natureza. Assim os dados aqui demonstrados podem estar subestimados.

Neste contexto, é reconhecido que a infecção por esse agente pode ocorrer através de injúria percutânea utilizando instrumentos com sangue HCV-infectado, tais como agulhas-seringas, piercings e instrumentos de tatuagens ou alicates de unhas; através de intervenções cirúrgicas, procedimentos dentais (Idrees M et al, 2008), além da exposição ocupacional, domiciliar, bem como a sexual, como demonstrado na tabela acima.

A despeito dos dados da tabela 7 sugerirem em termos proporcionais, maiores índices de transmissão do HCV por via sexual quando comparado à transmissão parenteral, dados epidemiológicos recentes têm demonstrado que a rota sexual de transmissão do vírus não compreende uma clássica e eficiente via de propagação do agente e que ela tem contribuído em aproximadamente 5% dos casos apenas (Rè V et al, 2008; Pondé R, 2011). Assim, mesmo que essa rota de transmissão não possa ser descartada, aqueles números devem ser revisados. Adicionalmente, tem sido estabelecido que a transmissão perinatal do HCV é possível e que o risco é de aproximadamente 5%, no entanto a transmissão via o aleitamento materno não tem sido amplamente reportada (Thompson S et al, 2003, Pondé R, 2011).

A característica prevalentemente assintomática ou subclínica da infecção aguda provocada pelo HCV faz com que na maioria dos casos a fonte de infecção ou rota de transmissão do agente não pode ser esclarecida como demonstra nossos dados (776 casos). A despeito do elevado número de casos aqui apresentados, na literatura tem sido reportado que em apenas 20% dos casos, a transmissão do HCV ocorre por rota desconhecida, embora a detecção do RNA-HCV tem sido conseguida a partir da saliva, leite materno, urina, fezes, semem e secreções cervico-vaginais (Abou-Setta A, 2004).

Considerando as possíveis rotas de transmissão do HCV, vários procedimentos clínicos, tais como, hemodiálises, endoscopias, procedimentos urológicos invasivos, em função de inadequada desinfecção e limpeza dos equipamentos utilizados, são fatores de risco e fonte de infecção por HCV (MonsalveCastillo et al, 2004). Deve ser destacado, também, o substancial risco de transmissão do HCV aos profissionais de saúde no ambiente de trabalho, desde que tem sido reportado soroconversão de profissionais após exposição percutânea ou mucocutânea a sangue ou corpos fluidos de paciente HCV infectados (Raggam R et al, 2009).

Mesmo frente as dificuldades de estabelecer o diagnóstico de infecção por HCV adquirida recentemente, algumas publicações tem demonstrado que o uso de drogas intravenosas ilícitas compreende o maior fator de risco para os casos agudos (Idrees M et al, 2008). De acordo com Irving, (2008), 54% dos casos agudos são observados em população de usuários de drogas endovenosas, seguido de 16% em indivíduos que se submeteram a procedimentos cirúrgicos, 10% associados ao sexo com parceiro conhecidamente HCV positivo e 1,5% dos casos ligados a exposição ocupacional.

Embora a hepatite C seja uma doença transmissível, o monitoramento de pacientes HCV-infectados na maior parte dos casos não reflete este fato, em função dos aspectos epidemiológicos e clínicos da doença e, também, da história

natural da infecção. Assim, são insuficientemente padronizadas as medidas em saúde pública para lidar com uma doença infecciosa cujo rastreamento do contato e a identificação da fonte tem sido difícil identificar e que a rota de transmissão pode ser desconhecida. Por conseguinte o impacto das estratégias aplicadas para se estabelecer prevalência, incidência e controle da infecção por HCV tem sido dificultada. Enquanto isso, a identificação de indivíduos com infecção por HCV em centros de saúde tem sido reconhecida primariamente por testes de rotina em laboratório no contexto da vigilância em saúde ou acidentalmente (como resultado de protocolo de triagem), um método que comumente subestima a magnitude da infecção. Isso significa que a vigilância em hepatite C é tipicamente passiva, com pouca ou nenhuma capacidade de investigar casos sugestivos de transmissão e de determinar sua verdadeira causa.

Tabela 8

Frequência de casos confirmados de hepatite pelo vírus B, por sexo segundo ano de notificação (2007-2011).

Ano da notificação	Masculino	Feminino	Total
2007	535	628	1.163
2008	460	562	1.022
2009	767	757	1.524
2010	686	674	1.360
2011	820	806	1.626
Total	3.268	3.427	6.695

Tabela 9

Frequência de casos confirmados de hepatite pelo vírus C, por sexo segundo ano de notificação (2007-2011).

Ano da notificação	Masculino	Feminino	Total
2007	165	131	296
2008	96	97	193
2009	89	85	172
2010	115	80	194
2011	74	81	152
Total	539	474	1.007

Para finalizar, as duas tabelas acima demonstram a frequência dos casos de hepatite B e C na população goiana, distribuídos de acordo com o gênero. A partir delas, observa-se proximidade no número de casos de exposição aos dois agentes, observado entre homens e mulheres, o que reflete inespecificidade epidemiológica do agente quanto ao gênero, não havendo qualquer dominância representativa na prevalência de infecção. No entanto, alguns estudos têm demonstrado incidência de infecção pelo vírus B em homens consideravelmente maior do que em mulheres (Naz S et al 2002; Manzoor et al, 1997), atingindo frequência de infecção de 2,14:1, como recentemente demonstrado por Khan F et al, (2011), uma condição epidemiológica que poderia estar associada à influências religiosas, à preferências sociais ou padrões culturais característicos de uma determinada região ou da população estudada.

Conclusão

Este documento compreende uma análise do banco de dados do Estado de Goiás, sobre as hepatites B e C no contexto epidemiológico. Nesta oportunidade nos ocupamos essencialmente com os dados relacionados à Forma Clínica da infecção, à Classificação Final e ao Diagnóstico de ambos os agravos, constantes na base do SINAN, variáveis estas que refletem decisivamente na conclusão estatística sobre o perfil epidemiológico da população para esses agravos.

A partir dessa análise é notável que algumas informações ali constantes apresentam-se de certa forma deficientes e equivocadas numa certa proporção dos casos confirmados, gerando uma série de incoerências e contradições com relação ao que tem sido descrito na literatura ou quando comparadas ao perfil epidemiológico de outras populações. E essas incoerências e contradições apresentam-se incidentes nos seus aspectos mais básicos, como por exemplo, a forma de transmissão do agente ou na definição de um status clínico, o que torna o perfil e os dados estatísticos suspeitos. Essas limitações, por sua vez, estão associadas a diversos fatores, dentre os quais a estrutura da ficha epidemiológica (a qual não contempla os novos conceitos estabelecidos para o diagnóstico da infecção por HBV e HCV) ou o seu guia de preenchimento (que, por não considerar determinados aspectos da infecção, alimenta a base do SINAN com dados inconsistentes e inconclusivos); Além disso, há, também, outro fator de essencial importância a ser lembrado: à introdução de informações equivocadas e não acuradas por parte dos responsáveis, por limitações na análise dos casos, no critério de análise ou até mesmo no conhecimento necessário sobre os agravos e sobre a epidemiologia dos dois agentes. Esse cenário compreende a base necessária para revisão e adequações imediatas na ficha de notificação epidemiológica, que contemplassem a realidade do conhecimento científico e laboratorial atualizados sobre hepatites virais; que demonstrasse atenção à evolução e à biologia dos agentes, e que, por fim, considerasse a versatilidade com que os agravos possam se apresentar no contexto epidemiológico e clínico. Além disso, essa condição essencialmente define a necessidade de treinamento e atualização dos profissionais envolvidos no controle e na vigilância das hepatites B e C, no Estado de Goiás.

Referências

- World Health Organization. 63rd World Health Assembly. Geneva: World Health Organization; 2010. [Acessado em 04 de Abril de 2013]. Resolution A63/15: Viral Hepatitis. http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63/A63_15-en.pdf.
- Stapleton JT, Fong S, Muerhoff AS, Bukh J, Simmonds P. The GB viruses: a review and proposed classification of GBV-A, GBV-C (HGV), and GBV-D in genus Pegivirus within the family Flaviviridae. *J Gen Virol*. 2011 92(Pt 2):233-46. doi: 10.1099/vir.0.027490-0. Epub 2010 Nov 17.
- Nakai K, Win KM, OO S, Arakawa Y and Abe K, 2001. Molecular Characteristic-Based Epidemiology of Hepatitis B, C, and E Viruses and GB Virus C/Hepatitis G Virus in Myanmar. *Journal of Clinical Microbiology*. 1536-1539.
- Ding X, Gu H, Zhong ZH, Zilong X, Tran HT-T, Iwaki Y, Li T-C, Sata T and Abe K, 2003. Molecular Epidemiology of Hepatitis Viruses and Genotypic Distribution of Hepatitis B and C Viruses in Harbin, China. *Jpn J Infect Dis* (56)19-22.
- Kao J-H, Chen P-J, Lai M-Y and Chen D-S, 2002. Occult Hepatitis B Virus Infection and Clinical outcomes of Patients with Chronic Hepatitis C. *Journal of Clinical Microbiology* 4068-4071.
- Shepard CW, Simard EP, Finelli L, Fiore AE, Bell BP, 2006. Hepatitis B virus infection: epidemiology and vaccination. *Epidemiol Rev*. 28:112-25.
- Lavanchy D, 2004. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 11(2):97-107.

- Juszczak J, 2000. Clinical course and consequences of hepatitis B infection. *Vaccine* 18:23-25.
- McMahon B. J, Alward W. L. M., Hall D. B., Heyward W. L., Bender T. R., Francis D. P., Maynard J. E, 1985. Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *J. Infect. Dis.* 151:599–603.
- Hyams K. C, 1995. Risk of chronicity following acute hepatitis B virus infection. *Clin. Infect. Dis* 20:992–1000.
- Mahoney FJ, 1999. Update on Diagnosis, Management and Prevention of Hepatitis B Virus Infection. *Clin Microbiol (12)*:351-366.
- Szabó E, Lotz G, Paska C, Kiss A and Schaff Z, 2003. Viral Hepatitis: New Data on Hepatitis C Infection. *Pathology Oncology Research (9)*:215-221.
- Cacciola I, Pollicino T, Squadrito G, Cerenzia G, Orlando M and Raimondo G, 1999. Occult Hepatitis B Virus in patients with Chronic Hepatitis C Liver Disease. *The New Engl Jour Med (1)*:341:22-26.
- Main Janice, 1995. Hepatitis C: Clinical Aspects. *Journal of Infection* 30: 103-106.
- Kao JH, Chen DS, 2000. Transmission of hepatitis C virus in Asia: post and present perspectives. *J Gastroenterol Hepatol* 15(Suppl):E91-E96.
- Vanlandschoot P, Cao T, Leroux-Roels, 2003. The nucleocapsid of the hepatitis B virus: a remarkable immunogenic structure. *Antiviral Res* 60:67-74.
- Pondé RA, 2011. The underlying mechanisms for the “isolated positivity for the hepatitis B surface antigen (HBsAg)” serological profile. *Med Microbiol Immunol* 200:13-2.
- Alter M, Kuhnert W, Finelli L, 2003. Guidelines for laboratory testing and result reporting of antibody to hepatitis C virus. *MMWR/CDC* 2003: 52(RR03);1-16.
- Alborino F, Burighel A, Tiller F, van Helden J, Gabriel C, Raineri A, Catapano R, Stekel H, 2011. Multicenter evaluation of a fully automated third-generation anti-HCV antibody screening test with excellent sensitivity and specificity. *Med Microbiol Immunol* 200(2):77-83.
- Zarski JP, Bohn B, Bastie A, Pawlotsky JM; Baug M, Bost-Bezeaux F; Tran van, Nhieu J, Seigneurin JM, Buffet C, Dhumeaux D, 1998. Characteristics of patients with dual infection by hepatitis B and C viruses. *J Hepatology* 28(1):27-33.
- Squadrito G, Orlando ME, Pollicino T, Raffa G, Restuccia T, Cacciola I, Di Marco V, Picciotto A, Colucci G, Craxi A, Raimondo G, 2002. Virological profiles in patients with chronic hepatitis C and overt or occult HBV infection. *Am J Gastroenterol* 97(6):1518-23.
- Otedo AE, McLigeyo SO, Okoth FA, Kayima JK, 2003. Seroprevalence of hepatitis B and C in maintenance dialysis in a public hospital in a developing country. *S Afr Med J* 93(5):380-4.
- Inigo RE, Mariscal L, Bartolomé J, Castillo I, Navacerrada C, Movilla NO, Pardo M and Carrero V, 2003. Distribution of Hepatitis B Virus in the Liver of Chronic Hepatitis C Patients With Occult Hepatitis B Virus Infection. *J Med Virol* 70:571-580.
- Fukuda R, Ishimura N; Niigaki M; Hamamoto S; Satoh S; Tanaka S; Kushiya Y; Uchida Y; Iihara S; Akagi S; Watanabe M; Kinoshita Y, 1999. Serologically silent hepatitis B virus coinfection in patients with hepatitis C virus-associated chronic liver disease: clinical and virological significance. *J Med Virol* 58(3):201-7.
- De-Maria N; Colantoni A; Friedlander L; Leandro G; Idilman R; Harig J; Van Thiel DH, 2000. The impact of previous HBV infection on the course of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 95(12):3529-36.
- Sagnelli E, Coppola N, Messina V, Di Caprio D, Marrocco C, Marotta A. Onofrio M, Scolastico C, Filippini P, 2002. HBV superinfection in hepatitis C virus chronic carriers, viral interaction, and clinical course. *Hepatology* 36(5):1285-91.

Lusida MI, Sakugawa H, Motroko N-F, Muluanto S, Handajani R, Boediwarsono, Setiawan PB, Nidom CA, Ohgimoto S and Hotta H, 2003. Genotype and Subtype Analyses of Hepatitis B Virus (HBV) and Possible Co-Infection of HBV and Hepatitis C Virus (HCV) od Hepatitis D Virus (HDV) in Blood Donors, Pacientes with Chronic Liver Disease and Patients on Hemodialysis is Surabaya, Indonésia. *Microbiol. Immunol.*, 47(12)969-975.

Koike K; Nakamura Y; Kobayashi M; Takada S; Urashima T; Saigo K; Kobayashi S; Isono K; Hayashi I; Fujii A, 1996. Hepatitis B virus DNA integration frequently observed in the hepatocellular carcinoma DNA of hepatitis C virus-infected patients. *Int J Oncol* 8:781-784.

Maruyama T, McLachlan A, Lino S, Koike K, Korukawa K and Milich DR, 1993. The Serology of Chronic Hepatitis B Infection Revisited. *J Clin Invest* 91(6): 2586-95.

Stefan W, Gerner P, Oettinger R, Friedt M, Hubert T, 2002. Persistent Hepatitis B Virus Replication After Survival of Fulminant Hepatitis and Clearance of HBsAg. *Dig Dis Sci* 47 (2): 415-8.

Lin KW, Kirchner JT, 2004. Hepatitis B. *Am Fam Physician* 69(1):75-82

Chang MH, 2007. Hepatitis B virus infection. *Semin Fetal Neonatal Med*12(3):160-7.

Chaudhuri V, Tayal R, Nayak B, Acharya S, Panda S, 2004. Occult hepatitis B virus infection in chronic liver disease: full-length genome and analysis of mutant surface promoter. *Gastroenterol* 127(5):1356-71.

Sengupta S, Rehman S, Durgapal H, Acharya S and Panda S, 2007. Role of surface mutations in hepatitis B surface antigen production and secretion in occult hepatitis B virus infection. *J Med Virol* 79:220-228.

Melegari M, Pier PS and Wands JR, 1997. The small Envelope Protein is required for secretions of a naturally occurring Hepatitis B Virus Mutant with Pre-S1 deleted. *J Virol* 7(71):5449-5454.

Osiowy C, 2006. Detection of HBsAg Mutants. *J Med Virol* 78:S-48-S51.

Badur S, Akgun A, 2001. Diagnosis of hepatitis B infections and monitoring of treatment. *J Clin Virol* 21:229-237.

Pondé RA, 2013. Atypical serological profile in hepatitis B infection. *Eur Clin Microbiol and Infect Dis*. DOI: 10.1007/s10096-012-1781-9

Grob JP, Jilg W, Bornhak H, Gerken G, Gerlich W, Gunther S, Hess G, Hudig H, Kitchen A, Margolis H, Michel G, Treppe C, Will H, Zanetti A and Mushahwar I, 2000. Serological Pattern 'anti-HBc Alone: Report on a Workshop. *J Med Virol* 62:450-455.

Pondé R, 2010. The underlying mechanisms for the anti-HBc alone serological profile. *Arch Virol* 155:149-158.

Raimondo G, Pollicino T, Cacciola I and Squadrito, 2007. Occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 46:160-170.

Kao JH, Chen DS, 2002. Global Control of Hepatitis B Virus Infection. *Lancet* (2)395-403.

Milich DR and Leroux-Roels GG, 2003. Immunogenetics of the response to HBsAg vaccination. *Autoimmun Rev* 2(5):248-57.

Desombere I, Willems A, Gijbels Y, Leroux-Roels G, 2006. Partial delipidation improves the T-cell antigenicity of hepatitis B virus surface antigen. *J Virol* 80(7):3506-14.

Bocher B, Herzog-Hauff S, Herr W, Heermann K, Gerken G, Meyer ZUM B, Lohr HF, 1996. Regulation of the neutralizing anti-hepatitis B surface (HBs) antibody response in vitro in HBs vaccine recipients and patients with acute or chronic hepatitis B virus (HBV) infection. *Clin Exp Immunol* 105(1):52-8.

Bauer T, Jilg W, 2006. Hepatitis B surface antigen-specific T and B cell memory in individuals who had lost protective antibodies after hepatitis B vaccination. *Vaccine* 24(5):572-7.

- Greub G, Zysset F, Genton B, Spertini F, Frei PC, 2001. Absence of anti-hepatitis B surface antibody after vaccination does not necessarily mean absence of immune response. *Med Microbiol Immunol (Berl)* 189(3):165-8.
- Heijntink RA, Schneeberger PM, Postma B, Crombach W, 2002. Anti-HBs levels after hepatitis B immunization depend on test reagents: routinely determined 10 and 100IU/L seroprotection levels unreliable. *Vaccine* 20(23-24):2899-905.
- Ural O and Findik D, 2001. The response of isolated anti-HBc positive subjects to recombinant hepatitis B vaccine. *J Infect* 43(3):187-90.
- Hou J, Liu Z, Gu F, 2005. Epidemiology and Prevention of Hepatitis B Virus Infection. *Int J Med Sci* (1)2:50
- Wright TL, 2006. Introduction to Chronic Hepatitis B Infection. *Am J Gastroenterol* 101 Suppl1:S1-6.
- Lavanchy D, 2004. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 11(2):97-107.
- Chakravarty R, Chowdhury A, Chaudhuri S, Santra A, Neogi M, Rajendran K, Panda CK, Chakravarty M, 2005. Hepatitis B infection in Eastern Indian families: need for screening of adult siblings and mothers of adult index cases. *Public Health* 119(7):647-54.
- Del Corno G, Civardi E, 2006. Intrafamilial transmission of hepatitis B and C viruses in an Italian local health district. *Ann Ig*.18(4):287-95.
- Gupta S, Gupta R, Joshi YK, Singh S, 2008. Role of horizontal transmission in hepatitis B virus spread among household contacts in north India. *Intervirolgy* 51(1):7-13. doi: 10.1159/000118790.
- Irving W, Salmon D, Boucher C, Hoepelman I, 2008. Acute hepatitis C virus infection. *EuroSurveill* 13(21):1-4. pii: 18879.
- Sagnelli E, Coppola N, Marrocco C, Coviello G, Battaglia M, Messina V, Rossi G, Sagnelli C, Scolastico C, Filippini P, 2005. Diagnosis of hepatitis C virus related acute hepatitis by serial determination of IgM anti-HCV titres. *J Hepatol* 42(5):646-51.
- Pondé R, 2011. Hidden hazards of HCV transmission. *Med Microbiol Immunol* 2011;200:7-11.
- Carreño V, Bartolomé J, Castillo I, Quiroga J, 2012. New perspectives in occult hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol*. 21;18(23):2887-94.
- Giachetti C, Linnen J, Kolk D, Dockter J, Gillotte-Taylor K, Park M, Ho-Sing-Loy M, McCormick M, Mimms L and McDonough S, 2002. Highly sensitive multiplex assay for detection of human immunodeficiency virus type 1 and hepatitis C virus RNA. *J Clin Microbiol* 7(40):2408-2419.
- Kolk D, Dockter J, Linnen J, Ho-Sing-Loy M, Gillotte-Taylor K, McDonough S, Mimms L and Giachetti C, 2002. Significant closure of the Human Immunodeficiency Virus Type 1 and Hepatitis C Virus pre-seroconversion detection windows with a transcription-mediated-amplification driven assay. *J Clin Microbiol* 5(40):1761-1766.
- Nelson PK, Mathers BM, Cowie B, Hagan H, Des Jarlais D, Horyniak D, Degenhardt L, 2011. The epidemiology of viral hepatitis among people who inject drugs: Results of global systematic reviews. *Lancet* 13:378(9791):571-583.
- Abou-Setta AM, 2004. Transmission risk of hepatitis C virus via semen during assisted reproduction: how real is it? *Hum Rep* 12(19):2711-2717.
- Idrees M and Riazuddin S, 2008. Frequency distribution of hepatitis C virus genotypes in different geographical regions of Pakistan and their possible routes of transmission. *BMC Inf Dis* 8:69.
- Rè V, Gallego S, Farías A, Barbás G, Kremer L, Díaz M, Contigiani M, 2008. Hepatitis C and HIV coinfection in central region of Argentina: prevalence, genotype characterization and risk factors. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 26(7):423-5.
- Thompson S, Boughton C, Dore G, 2003. Blood-borne viruses and their survival in the environment: is public concern about community needlestick exposures justified? *Aust N Z J Public Health* 27(6):602-607.

Monsalve-Castillo and Gomez-Gamboa, 2004. Hepatitis C virus. Iatrogenic and nosocomial transmission? Invest Clin 45(3):193-5.

Raggam RB, Rossmann AM, Salzer HJ, Stauber RE, Kessler HH, 2009. Health care worker-to-patient transmission of hepatitis C virus in the health care setting: Many questions and few answers. J Clin Virol 45(4):272-5.

Manzoor SA, Malik IA, Wuz T. et al., 1997. Hepatitis B related chronic liver disease in Rawalpindi Islamabad. JCPSP. 7:43–6.

Naz S, Ahmad M, Asghar H. Prevalence of Hepatitis 'B' Among Combined Military Hospital (CMH) Muzaffarabad, 2002. International Journal Of Agriculture & Biology 4(2):227–230.

Khan F, Shams S, Qureshi ID, Israr M, Khan H, Sarwar MT, and Ilyas M, 2011. Hepatitis B virus infection among different sex and age groups in Pakistani Punjab. Virol J 13 8: 225.