

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E VIROLÓGICOS DO VÍRUS DA HEPATITE C

Sabrina Lima de Souza[†]

RESUMO: *A Hepatite C é uma doença cujo agente etiológico é o Vírus da Hepatite C (VHC). Sua prevalência mundial é da ordem de 1,5%. O VHC pertence à família Flaviviridae e possui alto grau de heterogeneidade genética. Mutações são comuns no genoma do VHC, sobretudo em uma região hipervariável do genoma (HVR, do inglês “hypervariable region”), localizada no gene E2. O VHC é classificado em 6 genótipos, com distribuição mundial variável, sendo que o genótipo 1 é o mais freqüente no Brasil (70%) e também o mais resistente ao tratamento. O objetivo deste artigo é revisar aspectos gerais sobre a infecção pelo vírus da hepatite C, as formas de contágio, prevenção e compreensão dos aspectos virológicos do vírus da hepatite C, sobretudo do genótipo 1. A transmissão por sangue e hemoderivados contaminados é considerada rara devido à triagem sorológica dos candidatos a doação de sangue realizada nos bancos de sangue. Outras formas de transmissão esporádicas continuam a disseminar a doença, como: tratamento dentário, cirúrgico e hemodiálise com uso de materiais indevidamente esterilizados; acidentes em profissionais de saúde; compartilhamento de utensílios para a injeção de drogas intravenosas e para a inalação de cocaína e objetos perfuro-cortantes. A inexistência de vacina reforça a idéia de que a prevenção é importante para evitar o VHC, pois a hepatite C é a principal causa de transplante hepático no mundo. O estudo do genótipo 1 do VHC pode vir a contribuir para o sucesso no tratamento, em especial, os brasileiros infectados por esta forma do VHC.*

Palavras-chave: VHC; Genótipo 1; Epidemiologia

INTRODUÇÃO

A hepatite C é uma doença de notificação compulsória de grande importância na atualidade devido ao seu elevado percentual de cronificação (cerca de 80% dos casos) e de evolução para cirrose (20% dos pacientes com infecção crônica). É válido ressaltar ainda, que os pacientes com cirrose hepática pelo VHC podem desenvolver o carcinoma hepatocelular. O VHC pode ser classificado em vários genótipos (1 a 6), devido à alta taxa de mutação do seu material genético, sendo o genótipo 1 o mais freqüente no Brasil (40-70%), principalmente na região nordeste e também o mais resistente ao tratamento (ROCHE, 2003).

Em 1993, a Portaria nº 1.376 normatizou as práticas hemoterápicas no Brasil, tornando obrigatória também a inclusão de testes para anticorpos contra o VHC nos exames de triagem em candidatos a doação de sangue. Essas medidas reduziram sobremaneira a transmissão do VHC por transfusão de sangue e hemoderivados (VALENTE; COVAS E PASSOS, 2006).

^{*†} Graduada em Ciências Biológicas pela Universidade Católica do Salvador, bolsista CNPQ do ICS (Instituto de Ciência da Saúde) na Universidade Federal da Bahia, e-mail: souzasabri@yahoo.com.br
Orientador: Prof^o Dr^o André Castro Lyra, MSC. Nelma Pereira Santana (co-orientador) Colaboradora MSC Valdirene Leão Carneiro

Outras formas de transmissão esporádicas continuam a disseminar a doença, tais como: tratamento dentário, cirúrgico e hemodiálise com uso de materiais indevidamente esterilizados; acidentes em profissionais de saúde; compartilhamento de utensílios para a injeção de drogas intravenosas e inalação de cocaína, bem como objetos perfuro-cortantes e escovas de dente. A transmissão vertical é pouco freqüente, constatada em raros casos. (STRAUS, 2004).

Geralmente o curso da doença é oligossintomático e o diagnóstico, na maioria dos casos é acidental, realizado em triagens sorológicas nos bancos de sangue ou em avaliação de indivíduos com alterações nos níveis séricos das transaminases ALT e AST. Isso dificulta o diagnóstico e favorece a disseminação na comunidade (MENDONÇA; ROSENTHAL et al, 2002).

O objetivo deste artigo é revisar aspectos gerais sobre a infecção pelo vírus da hepatite C (VHC), as formas de contágio, prevenção e compreensão dos aspectos virológicos do vírus da hepatite C, sobretudo do genótipo 1.

Assim, o diagnóstico precoce da infecção pelo VHC é um fator de relevância, pois, do ponto de vista da saúde pública, melhora a perspectiva de controle da transmissão do VHC (BARONE; GONÇALES JR. E FOCCACIA, 2003). A inexistência de uma vacina reforça a idéia de que a prevenção é importante para evitar o VHC, sobretudo porque a hepatite C é a principal causa de transplante hepático no mundo. Finalmente, o estudo do genótipo 1 do VHC é muito importante porque pode vir a contribuir para o sucesso no tratamento da maioria dos portadores no mundo e, em especial, os brasileiros infectados por esta forma do VHC (PINHO, 2003).

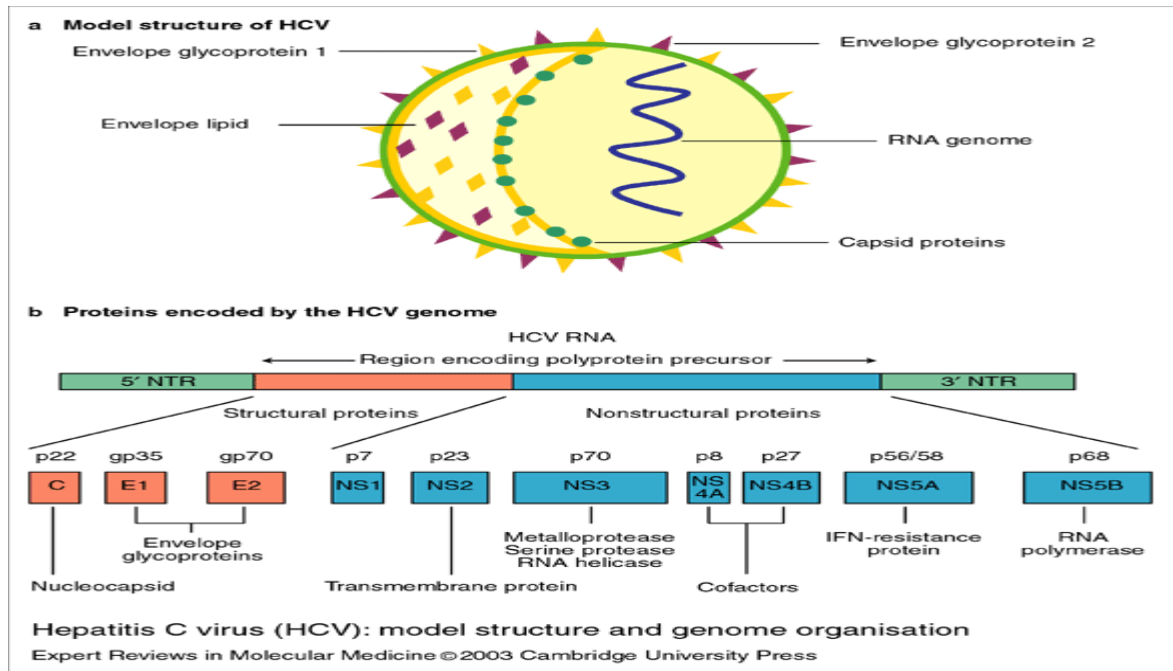
1. HISTÓRICO

Antigamente rotulado de hepatite não-A e não-B (NANB), o Vírus da Hepatite C foi identificado por Choo e cols. no plasma de Chipanzés infectados com soro de pacientes com hepatite não-A e não-B crônica. Do soro de pacientes com hepatite não-A e não-B, foi selecionado o material genético do VHC. Esse material foi hibridado com bibliotecas genômicas de cDNA de chipanzés e de seres humanos com e sem hepatite NANB. Foi corroborada a existência de um RNA exógeno, pois era hibridado somente com bibliotecas de cDNA de indivíduos infectados (PINHO, 2003).

2. ESTRUTURA DO VÍRUS DA HEPATITE C (VHC)

O VHC é um vírus RNA de cerca de 9.400 nucleotídeos. Apresenta semelhanças genômicas e polipeptídicas com os flavivírus humanos e por esta razão está incluído na família Flaviviridae (SANTANA, 2003). Pertence ao gênero *Hepacivírus*, em que o vírus da hepatite C é o único representante (MENDONÇA; ROSENTHAL, 2000). Codifica uma única poliproteína precursora de cerca de 3.033 aminoácidos (SANTANA, 1995). Esta, ao sofrer processo de clivagem, origina as proteínas estruturais e não estruturais. As primeiras são: core, envelope (1 e 2), enquanto as não estruturais são: NS2, NS3, NS4, NS5 .

Uma característica importante do VHC é a presença de regiões não traduzidas (UTR "untranslated region") ou não codificantes nas extremidades 5' e 3' do genoma viral. Essas regiões apresentam a menor diversidade entre diferentes isolados virais, presume-se tenham desempenho importante na replicação viral (PINHO, 2003).



‡Figura 1: Genoma do Vírus da Hepatite C

2.1. São proteínas estruturais:

a) Proteína do core

É segregado da poliproteína precursora por uma protease celular, formando a p21. Em seguida, por uma clivagem secundária na p21, forma-se a p19, sendo esta última considerada a proteína dominante. É considerada a proteína do nucleocapsídeo viral.

Uma outra forma de proteína, a p16 situada no nucléolo, não possui uma função definida, mas acredita-se que deve alterar o metabolismo celular e atuar na persistência viral, pois suprime genes celulares e interfere em outros vírus, como o vírus da hepatite B e HIV.

Existem outras funções atribuídas a essas proteínas como a supressão da apoptose, através da interação com o receptor da linfotóxina e interação no metabolismo do lipídio celular. Isso pode estar relacionado, respectivamente, com a persistência viral e esteatose hepática (PINHO, 2003).

b) Proteínas do envelope (E1 e E2)

São liberadas da poliproteína precursora por peptidases celulares. São as principais glicoproteínas do envelope viral.

Em termos antigênicos, as proteínas de envelope, E1 e E2 foram bastante estudadas quanto à sua variabilidade e são os principais componentes das vacinas em desenvolvimento. E2 contém na sua extremidade amino uma região de 34 aminoácidos que apresenta a maior variabilidade dentro do VHC, conhecida como região hipervariável 1 (HVR 1), que possui 34 aminoácidos. Isso é consequência de mutações ocorridas ao acaso e a seleção dos mutantes capazes de escapar dos anticorpos neutralizantes. Uma outra região hipervariável, denominada HVR2, foi também descrita, mas com poucas elucidações sobre sua importância. HVR1 de E2 parece desempenhar papel fundamental na determinação do curso evolutivo da hepatite C. Anticorpos contra a região hiper-variável aparecem em maior frequência após infecção com VHC do genótipo 2a em relação à infecção com o genótipo 1b, o que pode explicar o melhor prognóstico da infecção causado por aquele genótipo. Outras duas funções foram também associadas à proteína E2: interage com CD81, que é uma proteína de membrana encontrada em linfócitos e hepatócitos, mas partículas virais também utilizam o receptor de LDL para infectar as células. Além disso, uma outra região da proteína E2 possui a capacidade de interagir com a PKR, que é uma das proteínas que medeia os efeitos antivirais do VHC, cuja sequência nucleotídica é variável conforme o padrão de sensibilidade ou de resistência ao tratamento com interferon. Entre os genótipos 1b e 2a, que muitas vezes apresentam comportamento biológico bem diverso, a proteína E1 apresenta o maior grau de diversidade (PINHO, 2003).

2.2. São proteínas não-estruturais:

a) NS2

Está intimamente associada com as proteínas estruturais. Essa proteína tem como única função conhecida mediar sua própria clivagem (PINHO, 2003).

b) NS3

É uma proteína largamente estudada do genoma viral, foi a primeira região do vírus a ser identificada. Possui diversas funções biológicas: protease, helicase e NTPase. Ela parece interagir com a proteína quinase A, que participa da transdução de sinais intracelulares e deve participar do mecanismo patogênico do VHC, principalmente com o desenvolvimento de carcinoma hepatocelular (PINHO, 2003).

c) NS4

Essa região é formada por duas proteínas: NS4A e NS4B, com função ainda desconhecida (PINHO, 2003).

d) NS5

Duas proteínas diferentes são encontradas nessa região: NS5A, NS5B. Tanto NS5A como NS5B possuem sinais para localização nuclear, o que sugere que devam fazer parte de um complexo de replicação ligado à membrana.

A suscetibilidade do VHC ao interferon parece depender da sequência da proteína NS5A. Ao menos para VHC do genótipo 1b, foi determinada uma região determinante de sensibilidade

ao interferon (ISDR, do inglês “interferon sensitivity determining region”), conforme mostra a figura 1.

Estudos correlacionando resposta ao interferon no genótipo 2 do VHC encontraram uma associação com variações de aminoácidos na região NSSA, que seria correspondente do genótipo 1b. Os resultados sugeriam que a sensibilidade ao interferon pelo VHC está também altamente relacionada com a proporção de mutações na região desse genótipo.

Relacionando NSS com a resposta sustentada ao tratamento com interferon nos pacientes infectados com o genótipo 1b, os melhores fatores prognósticos para a resposta ao tratamento é a carga viral baixa e o padrão de sensibilidade ao interferon determinado na região NS5A.

O mecanismo que explica a ligação da proteína NSSA com a resposta ao interferon se dá pela interação da proteína NSSA diretamente com a PKR, uma proteína quinase induzida pelo interferon.

Outra função atribuída a NS5A é a capacidade de ativar promotores celulares, o que pode explicar alguns processos que envolvem o VHC, como o processo de persistência da infecção, desenvolvimento de cirrose e carcinogênese. O potencial oncogênico e o inibidor da apoptose da proteína NS5A parecem ser importantes não só para a manutenção da infecção viral persistente, como também para carcinogênese e resistência ao interferon.

Foram também descritas mutações em NSSA correlacionadas com a capacidade de replicação do VHC e diferentes mutações espalhadas pelo genoma do VHC envolvidas com a evolução da doença ou com a resposta ao interferon algumas delas na região NSSA, mas fora do ISDR. Além das proteínas NSSA e E2, outras proteínas do VHC demonstram efeito anti-interferon, o que deve explicar a alta taxa de infecção persistente estabelecida pelo VHC e a dificuldade encontrada no tratamento dessa infecção. (PINHO, 2003)

2.3. Heterogeneidade do VHC

A replicação dos vírus RNA não envolve mecanismos de reparo, acarretando uma porcentagem muito maior de erros de incorporação de nucleotídeos do que nos vírus DNA. Muitos vírus RNA possuem a capacidade de tolerar a substituição de mais de 50% dos nucleotídeos sem perder a viabilidade. Essas características determinam a existência no sangue do hospedeiro de vários grupos heterogêneos proximamente relacionados, denominados quasispecies.

A organização e diversidade genômica do vírus da hepatite C define, pelo menos, 6 genótipos e 52 subtipos com peculiaridades clínicas e epidemiológicas. Há escassez de estudos referentes ao genótipo do vírus da hepatite C no Brasil, assim como sua epidemiologia molecular (PARANÁ et al, 2000).

Um outro método desenvolvido foi a sorotipagem do VHC, utilizando peptídeos sintéticos derivados da região NS4, apresentando a vantagem de poder ser utilizado mesmo depois que o paciente não apresenta mais viremia

As regiões não codificantes são bastante conservadas, enquanto que as regiões do envelope, em particular a HVRI, apresentam as maiores taxas de mutações. Diferentes genótipos podem refletir diferenças em torno de 30 - 35% do genoma viral, enquanto que diferentes subtipos de um mesmo genótipo podem apresentar diferenças em torno de 15 - 21 % das seqüências genômicas (LYRA, 2003).

Esta alta heterogeneidade do genoma resulta em diferentes comportamentos da interação vírus/hospedeiro, apresentando diferenças no grau de patogenicidade, evolução da doença e resposta terapêutica (SILVA, 1996).

Alguns estudos sugeriram que pacientes com genótipo 1b poderiam progredir com maior gravidade, havendo associação mais freqüente com o desenvolvimento de carcinoma hepatocelular. Entretanto outros trabalhos não confirmaram esses resultados e o assunto permanece controverso. Por outro lado, já está bem definido, na hepatite crônica, que indivíduos que apresentam o genótipo 1 obtêm uma resposta ao tratamento menos favorável do que indivíduos que se infectaram com o genótipo 2 (LYRA, 2003).

O genótipo 1 predomina amplamente no Nordeste do Brasil, seguido pelo genótipo 3. Nesta população o genótipo 3 não parece estar relacionado ao uso de drogas intravenosas. Embora 80% da população de Salvador seja composta por população negra ou miscigenada, nenhum genótipo africano foi identificado, o que pode significar que o vírus da hepatite C foi introduzido nesta região via imigração européia. Este estudo demonstra algumas peculiaridades da epidemiologia do vírus da hepatite C no Brasil e fortemente sugere que sua introdução nessa região esteve relacionada à imigração européia africana (PARANÁ et al, 2000).

Dados preliminares sugerem que a maior gravidade da doença se relaciona com o subtipo 1b. A resposta de pacientes submetidos ao tratamento com interferon está relacionada com o genótipo infectante: pacientes infectados pelo subtipo 1b do VHC mostraram menor resposta ao medicamento do que aqueles de outros subgrupos. (PINHO, 2003).

2.4. Epidemiologia

O VHC é uma das viroses mais prevalentes em todo o mundo. O quadro clínico da hepatite aguda viral pelo VHC geralmente é assintomático (SANTANA, 1995). Estima-se que 50 a 80% dos indivíduos persistam na detecção de VHC-RNA por mais de 6 meses, o que caracteriza o portador crônico do vírus, e desses, 20% evoluam para cirrose, ao longo de duas décadas (TORRES E JUNIOR, 2003). Também apresenta estreita relação com carcinoma hepatocelular, embora a carcinogênese direta não tenha sido demonstrado. Estima-se a existência de cerca 1 a 6% da população mundial de portadores do VHC, distribuídos, desigualmente, nos diversos continentes (FOCACCIA ET AL, 2002). No Brasil, os estudos soropidemiológicos são escassos, porém o VHC representa importante causa de hepatopatia crônica (SANTANA, 1995).

Existe soroprevalência do anti-VHC entre doadores de sangue e parece variar de acordo com a localização geográfica e características da população estudada. Índices maiores foram encontrados na Ásia (Taiwan e Japão) e no sul da Europa (Espanha, Itália), (0,9 a 2,0%), comparados com os da Escandinávia (Noruega, Suécia, Dinamarca) (0,2 a 0,5%). Freqüências intermediárias foram observadas na Europa Central. Na África, foram relatados índices de 1,4% (SANTANA, 1995). No Brasil, estudos de soroprevalência para o anti-VHC, em doadores,

revelaram frequência de 0,65-2,12% variando de região para região (FERREIRA E SILVEIRA, 2006).

A prevalência de hepatite C é alta em pacientes submetidos à hemodiálise. Alguns autores afirmam que este tipo de transmissão se dá devido à inobservância das precauções necessárias ao cuidado dos pacientes. Em um estudo, foi demonstrado que a frequência de infecção foi significativamente maior em pacientes que dialisavam em clínicas que não faziam segregação dos pacientes com hepatite C em sala de diálise, falha no uso dos EPI's e na desinfecção das máquinas (MEDEIROS ET AL, 2004).

O VHC circula em baixos títulos no sangue de pessoas infectadas e pode ser detectado, de maneira inconsistente, em outros fluidos do organismo, como na saliva e nos linfócitos periféricos, onde já se demonstrou a presença do VHC-RNA. Apesar de evidências favoráveis, ainda não se pode dizer que esses veículos sejam convincentes meios de transmissão (LYRA, 2003).

2.5. Transmissão

Segundo a forma de transmissão, a hepatite C é classificada como:

1- Hepatite C pós-transfusional - transmitida por via parenteral , devido a sangue e hemoderivados de indivíduos infectados.

2- Hepatite C de forma esporádica ou adquirida em comunidade - quando a contaminação não foi por via parenteral.

A transmissão parenteral é a maneira mais freqüente de disseminação, seja através de sangue ou hemoderivados ou compartilhamento de agulhas em viciados em drogas. O risco de transmitir VHC após um único acidente com agulhas contaminadas é de 0-4%, chegando a 10% se a fonte for HCV-RNA positiva. Em acidentes com agulhas deve-se considerar o volume do “inoculum”, calibre da agulha e profundidade da penetração. O risco de transmissão por transfusão sanguínea , procedente de doador anti-HCV soro negativo, é calculado em 1/103000 unidades soro negativas . Nestes casos, presume-se que o sangue foi coletado no período menor que 12 semanas, em que geralmente o anticorpo ainda não é detectado.

A transmissão sexual é pouco relatada, utilizando diversos testes sorológicos. A maioria dos autores relatam baixa ou pouca infecção.

A transmissão perinatal ou vertical ocorre em pequena escala, tem-se sugerido a importância de avaliar os títulos virais na avaliação do risco de transmissão.(Lyra,2003).

Em resumo, os principais fatores de risco para infecção pelo VHC são: transfusão de sangue realizada antes de 1990; usuários de drogas endovenosas; casais divorciados/separados; co-infecção com HIV-1, Transmissão materno-fetal e sexual; procedimentos cirurgicos (CASTRO; COELHO, 2004).

3. CONCLUSÃO

Ocorreu uma mudança nos padrões de risco em relação ao VHC. Há cerca de 15 anos, a principal via de transmissão era a pós-transfusional, porém, atualmente, o uso de drogas endovenosas funciona como grande veículo de transmissão.

Como não há vacina para o VHC, devem ser adotadas medidas rotineiras de prevenção com campanhas explicativas sobre as fontes reais de infecção, vigilância nos bancos de sangue, modificações do comportamento de risco, visando conter a disseminação na comunidade.

A alta incidência do genótipo 1 sugere que a hepatite C foi disseminada no Brasil pela imigração européia, principalmente na região Nordeste, onde verifica-se alta prevalência desse genótipo.

O conhecimento das associações genéticas do vírus da hepatite C pode contribuir bastante para o entendimento do mecanismo de escape do sistema imunológico, em especial o genótipo um, que possui alta resistência às terapias antivirais, escapando frequentemente da resposta imune do hospedeiro.

REFERÊNCIAS

COSTA, H.; WAGNER, G.; TEIXEIRA, P. R.; TOLEDO, A. C. C. **Recomendações para tratamento da Co-infecção entre HIV e Hepatites Virais**. Série Manuais: Ministério da Saúde, nº 55, 2003, p. 12.

FERNANDES, J. V. **Vírus da Hepatite C: Um Inimigo Oculto**. Disponível em: www.ufrn.br. Acesso em 18/08/2004, 15:25:36.

FOCCACIA, R.; CONCEIÇÃO, O.; OLIVEIRA, U.B. **Sociedade Paulista de Infectologia**. In: I CONSENSO DA SOCIEDADE PAULISTA DE INFECTOLOGIA PARA MANUSEIO E TERAPIA DA HEPATITE C, 2002, São Paulo-SP. p. 7-10.

MENDES, F. T.; PITTELLA, M. A. **Recentes Avanços em Hepatites**. Fundo Editorial Byk. Barcelona, 1993.

MENDONÇA, S. J.; ROSENTHAL, C. **Hepatites Virais e Infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)**. Permanyer publications: Barcelona, 2000, p.20-24.

SILVA, L. K. **Epidemiologia Molecular do Vírus da Hepatite C**. MONOGRAFIA: Salvador, UFBA, 2003, p. 5.

STRAUSS, E. Hepatite C. **Revista Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, V.34, nº1, p.1-6, Janeiro, 2001. Disponível em: www.scielo.br. Acesso em: 01/02/2004 18:23:04, 2004.

BACON, B. **Gastroenterologia e Hepatologia**, 2º Ed. Rio de Janeiro. Editora de Publicações Científicas, 2002, p.149-151.

SILVA, L. C. **Hepatites Agudas e Crônicas**. In: Pinho, J.R.R. O Vírus da Hepatite C. 3º Ed. São Paulo: Sarvier, 2003. Cap. 5, p. 27-34.

LINDENBACH, B.D. et al. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the U.S.A.**, U.S.A, V.103, N°10, Março, 2006. Disponível em www.pubmed.com.br Acesso em: 03/04/2006 15:24:05, 2006.

BRAGA, E; LYRA, A, C. Hepatite C no Paciente Coinfectado pelo HIV. **Revista Ciência e Saúde**. V. 3 n° 2, p.36-39, Dezembro, 2003.

MEDEIROS, M. T .G. ect al. Prevalência dos fatores Associados à Hepatite C em Pacientes de Hemodiálise. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v.38, n°.2, p.3-7, Abril, 2004. Disponível em: www.scielo.br . Acesso em: 25/08/2004 15:40:05.

FERREIRA, C. T.; SILVEIRA, T. R. Hepatites Virais: aspectos da epidemiologia e da prevenção. **Revista Brasileira de Epidemiologia**. São Paulo, v.7n°.4, p. 12-13, Dezembro, 2004. Disponível em : www.scielo.br. Acesso em 20/03/06 8:30:05

JUNIOR, J. F; TORRES, N. A. Hepatite C: estratégia bio-oxidativa. **Associação Brasileira de Medicina Complementar**. v. 347, n°, p.2, Fevereiro, 1996 Disponível em: www.medicinacomplementar.com.br. Acesso em: 28/04/05 16:04: 30.

Valente, V. B.; Covas, D. T.; Passos, A, D, C. Hepatitis C Virus Seroprevalence and Risk Factors Among Patients With HIV Infection. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**. São Paulo, v. 34, n° p. 1. São Paulo, Jan/Fevereiro, 2001. Disponível em: www.scielo.br. Acesso em: 25/05/2006 10:20:30.

BARONE, A, A.; GONÇALES JR, F. L. Hepatites Virais e Crônicas: Diagnóstico e Tratamento Atual. **Boletim Terapêutico HIV/Aids, DST e Hepatites Virais**. Ano 1, n° 4, p. 1-3, Dezembro, 2003. Disponível em: www.infectologia.org.br. Acesso em: 03/04/06 12:00:00.

LYRA, L.G.C.O. Hepatite C: O Desafio de um Vírus. **Condutas Terapêuticas em Gastrohepatologia**. Edição 1. p.

PARANÁ, R. et al. Infecção pelo Vírus da Hepatite C no Nordeste do Brasil: Alta Prevalência Inesperada do Genótipo 3a e Ausência de Genótipos Africanos. **Arquivos de Gastroenterologia**. V. 37, n°. 4, p. 213-216 Out./Nov. 2000. Disponível em: www.scielo.br. Acesso em: 25/05/06 23:50:00.

SANTANA, N. P. **Significado do Anti-VHC em Doadores de Sangue na Cidade do Salvador**. Dissertação de Mestrado: Salvador, UFBA, 1995, p.4-7.

CASTRO, L. P; COELHO, L. G. V. **Gastroenterologia**. In: LYRA, L. G. C. ;LYRA, A. C. Hepatites Agudas Virais. v. 2, Rio de Janeiro: MEDSI Editora Médica e Científica, 2004. Cap. 102, p.1806-1807.