

O MAPA

DAS

Levantamento identifica quantos são e onde estão os portadores de diferentes formas da enfermidade no país

HEPATITES

RICARDO ZORZETTO

O Brasil começa a conhecer, por fim, as dimensões de um grave problema de saúde que os especialistas vêm chamando de doença silenciosa: as hepatites virais, enfermidades que apresentam os mesmos sinais clínicos, embora sejam causadas por tipos distintos de vírus que se alojam no fígado e disparam uma inflamação que o agride. Na quinta-feira 28 de julho, Dia Mundial da Hepatite, o Ministério da Saúde divulgou os resultados do mais amplo levantamento sobre essas enfermidades já feito no país. Durante sete anos, um batalhão de quase mil pesquisadores chefiados pela hepatologista Leila Beltrão Pereira e pelo epidemiologista Ricardo Ximenes, ambos da Universidade de Pernambuco (UPE), e pela biomédica Regina Moreira, do Instituto Adolfo Lutz, em São Paulo, entrevistou e colheu amostras de sangue de 26.102 pessoas em todas as capitais brasileiras e no Distrito Federal.

O cenário delineado por esse trabalho ganha contornos mais definidos com os achados recentes de outras equipes brasileiras. Em vez de levantar a taxa de pessoas infectadas na população, o grupo do médico e bioquímico João Renato Rebello Pinho na Universidade de São Paulo (USP) foi atrás de comunidades dispersas pelo país em que sabidamente o índice de infecção é elevado, a fim de mapear as variedades do vírus em circulação. Outro trabalho, do qual participaram pesquisadores da

Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) e da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), projetou a evolução das taxas de hepatite até o final desta década. Vistos em conjunto, esses resultados podem orientar com mais precisão o combate às hepatites.

As conclusões preliminares do levantamento populacional, o *Inquérito nacional de prevalência de hepatites virais*, revelam um quadro melhor que o reportado anteriormente pela Organização Mundial da Saúde (OMS). A agência internacional classificava o Brasil como tendo alta concentração de casos de hepatite A; baixa de hepatite B, com exceção da Região Norte, onde seria elevada; e intermediária da hepatite C. Segundo o estudo encomendado pelo ministério, a prevalência das três formas mais comuns de hepatite oscila de moderada – caso da A nas regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste – a baixa, como ocorre com a B e a C, menos frequentes e mais agressivas. “Esse trabalho muda o mapa das hepatites no Brasil”, afirma Leila, coordenadora da pesquisa. “A concentração de casos só é alta na Amazônia, mesmo assim em algumas regiões como a do rio Javari [na divisa do Brasil com o Peru]”, diz.

A análise do sangue de 6.468 crianças e adolescentes mostrou que, em média, 39,5% apresentavam anticorpos contra o vírus da hepatite A, a mais frequente no mundo, que a cada ano atinge 1,4 milhão de pessoas. A detecção desse anticorpo é um sinal de que eles já tiveram contato



NA ROTA DO VÍRUS

Porcentagem de pessoas que tiveram contato com os vírus das hepatites por região

(testes feitos com indivíduos de 5 a 19 anos para hepatite A e de 10 a 69 anos para B e C)

NORTE

A 58,3%
B 10,9%
C 2,1%

NORDESTE

A 53,1%
B 9,13%
C 0,68%

DISTRITO FEDERAL

A 41,6%
B 3,1%
C 0,9%

CENTRO-OESTE

A 54,1%
B 4,3%
C 1,3%

SUDESTE

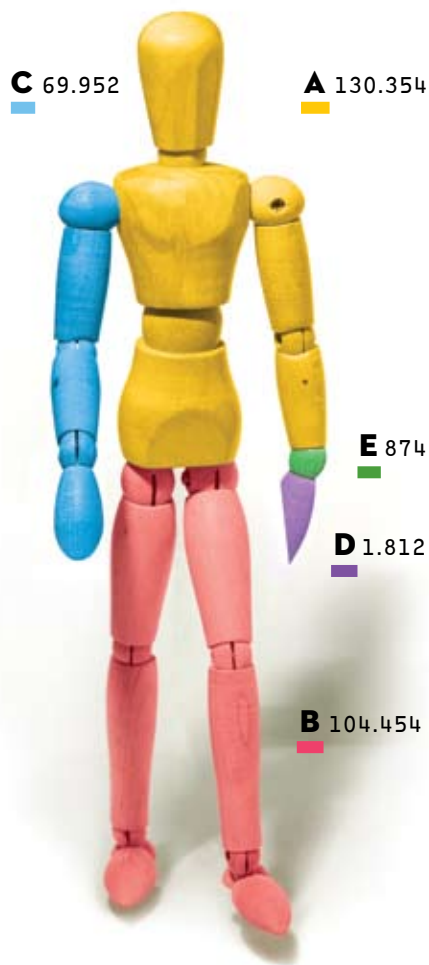
A 32,5%
B 6,3%
C 1,3%

SUL

A 30,8%
B 9,59%
C 1,2%

UMA POPULAÇÃO QUASE AMARELA

Casos registrados de 1999 a 2010, por tipo de hepatite



com o agente causador da enfermidade, mas não significa que estivessem doentes no momento da pesquisa. Transmitido pelo consumo de água e alimentos contaminados, o vírus da hepatite A não causa grandes danos ao organismo de crianças e adolescentes. Cerca de metade dos infectados nem chega a apresentar sinais da enfermidade. Na outra metade, após 15 a 45 dias de incubação, o vírus pode provocar febre, mal-estar, desconforto abdominal, deixar a pele e os olhos amarelados (icterícia) e a urina cor de Coca-Cola, consequência de uma inflamação passageira no fígado. Quase sempre o vírus é eliminado do corpo sem exigir tratamento específico além de repouso, embora existam casos raros, em geral

entre adultos, em que a infecção progride de modo agressivo e leva à morte em poucas semanas (ver quadro na página 21). Passada a fase aguda da infecção, a pessoa se torna imune ao vírus.

“Vinte anos atrás a proporção de crianças e adolescentes infectados pelo vírus da hepatite A era de 90%”, conta o hepatologista Flair José Carrilho, professor titular de gastroenterologia da Faculdade de Medicina da USP e responsável pela parte do levantamento realizada no estado de São Paulo.

Um dos motivos da redução na taxa de hepatite A, de acordo com o governo, é a melhora do saneamento básico. O número de domicílios com água tratada aumentou de 78% para 83% na última década e o de residências com acesso à rede de esgoto, de 47% para 55%, segundo comparação entre os censos de 2000 e 2010 do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

A distribuição dos casos de hepatite A, como se pode imaginar, não é homogênea. A frequência cresce do Sul para o Norte do país – vai de 31% nas capitais sulinas a 58% nas da Região Norte –, onde a rede de água e de coleta de esgoto é menor. “Esses números mostram a influência do acesso ao saneamento, que é menor nestas capitais e favorece a circulação do vírus”, observa Dirceu Greco, diretor do Departamento de Doenças Sexualmente Transmissíveis, Aids e Hepatites Virais do Ministério da Saúde. Atualmente técnicos do ministério e especialistas de diversas regiões avaliam os custos e os benefícios de incluir no Programa Nacional de Imunização a vacina contra hepatite A, hoje distribuída só em áreas de alto risco. “Com a redução da prevalência dessa hepatite entre crianças e jovens, surge o risco de que as pessoas passem a se infectar mais tarde na vida, quando aumenta a probabilidade de complicações”, diz Greco.

○ quadro se torna mais complexo quando se analisam os dados das hepatites B e C. Os pesquisadores mediram no sangue de 19.634 participantes com 10 e 69 anos de idade a presença de três proteínas indicadoras de infecção pelo vírus B e uma pelo C. Verificaram que 7,4% já haviam sido contaminados pelo vírus B, embora só 0,4% apresentasse hepati-

AMPLIAÇÃO DO ACESSO À ÁGUA TRATADA E À COLETA DE ESGOTO NA ÚLTIMA DÉCADA REDUZIU OS ÍNDICES DE HEPATITE A ENTRE CRIANÇAS E ADOLESCENTES

te no momento da pesquisa, e que 1,4% havia contraído o vírus C.

À primeira vista, esses números são mais animadores que os da OMS, mas a redução nas taxas das hepatites pode não ser tão expressiva assim. Os documentos da OMS se baseavam em dados antigos, de estudos feitos com poucas pessoas – em geral, doadores de sangue – e em áreas restritas. “O resultado do levantamento nacional não chega a ser uma surpresa para os médicos”, afirma Fernando Gonçalves Junior, da Unicamp. “Testes feitos nos bancos de sangue já indicavam taxas de infecção ativa de 0,5% para a hepatite B e 1,4% para a C”, conta.

Num trabalho feito em parceria com pesquisadores estrangeiros e com o gastroenterologista Henrique Coelho, da UFRJ, Gonçalves reuniu informações de 150 artigos científicos latino-americanos sobre hepatite e dados fornecidos pelo sistema de saúde de quatro países (Argentina, Brasil, México e Porto Rico) para alimentar um modelo matemático capaz de projetar a evolução da hepatite C nos próximos anos. A tendência, descrita em artigo na *Liver Internacional* de julho, é que o número total de casos aumente, mas a proporção se mantenha estável (em 1,5% no caso do Brasil) até 2021.

OS VÍRUS E SUAS CARACTERÍSTICAS



	A	B	C	D	E	F
FAMÍLIA	Picornavírus	Hepadnavírus	Flavivírus	Não definida	Calicivírus	Flavivírus
GENÉTICA	RNA	DNA	RNA	RNA	RNA	RNA
ISOLAMENTO	1973	1965	1988	1977	Não identificado	1996
INCUBAÇÃO	20 a 40 dias	30 a 180 dias	15 a 150 dias	15 a 45 dias	30 a 180 dias	Não identificado
CRÔNICA	X	✓	✓	✓	X	Não identificado
CONTÁGIO	comida ou água contaminada	sangue e fluidos corporais	sangue e fluidos corporais	sangue e fluidos corporais	comida ou água contaminada	sangue e fluidos corporais
VACINA	✓	✓	X	✓	X	X

FONTE: MINISTÉRIO DA SAÚDE / ENCICLOPÉDIA BRITÂNICA

A limitação do inquérito nacional, segundo os especialistas, é ter sido feito apenas com a população das capitais e do Distrito Federal, embora a amostra seja grande e representativa de um quarto dos brasileiros. “O inquérito tem grande valor por mapear essas enfermidades em nível nacional, mas não podemos esquecer que as doenças têm fatores socioeconômicos e ambientais como determinantes, em especial a hepatite A”, afirma a médica sanitária Rosângela Gaze, do Laboratório de História, Saúde e Sociedade da Faculdade de Medicina da UFRJ. “A frequência dessa hepatite pode variar bastante, mesmo nas capitais”, diz a pesquisadora.

Caso os índices obtidos no levantamento possam ser extrapolados para toda a população, calcula-se que existam 3,5 milhões de brasileiros com as formas mais graves de hepatite – cerca de 800 mil com hepatite B e 2,7 milhões com hepatite C –, seis vezes o número estimado de portadores do vírus da Aids. “É mesmo um número grande”, reconhece Greco, do ministério. Juntas, as pessoas com essas duas formas de hepatite, que aumentam o risco de desenvolver cirrose e câncer de fígado ao longo da vida, ocupariam uma cidade como Salvador, na Bahia, a

terceira maior do país. “Esses dados vão gerar uma discussão importante sobre o financiamento da terapia das hepatites, que é bastante dispendiosa”, afirma Carrilho. “O Sistema Único de Saúde não tem como bancar tudo”, diz.

Por sorte, nem todos os infectados precisam de tratamento. Estudos internacionais que acompanharam a evolução natural das hepatites indicam que até 90% das pessoas que contraem o vírus B sofrem uma inflamação aguda, que dura poucas semanas, e conseguem controlar a proliferação do vírus sem desenvolver hepatite crônica. Mesmo assim, a quantidade de pessoas que precisaria de medicação é elevada: cerca de 160 mil. Entre os portadores do vírus C, cujo tratamento é menos eficaz, o número é quase 10 vezes maior, já que apenas em 20% dos casos a infecção não se torna crônica.

Só uma pequena parcela, porém, descobre a doença e chega ao serviço público de saúde – em geral quando o problema está avançado e os sinais clínicos são evidentes. “Esses casos costumam ser mais graves, com menos chance de cura”, diz Carrilho. Na última década, o ministério contabilizou 104 mil casos de hepatite B e 70 mil

de hepatite C (ver quadro na página ao lado). E em 2010 gastou entre R\$ 250 milhões e R\$ 300 milhões para custear o tratamento de 24 mil pessoas com uma dessas duas formas de hepatite.

Uma das razões do subdiagnóstico é que a evolução das hepatites B e C é muito lenta. Podem-se passar de 20 a 30 anos até que o fígado, órgão esponjoso e macio ao toque, comece a enrijecer em consequência da cirrose, cicatrização de lesões causadas pelo vírus e pela ação do sistema de defesa do organismo – nesse estágio, costumam surgir varizes no abdômen e no esôfago, aflorar na pele pequenas veias com formato de teia de aranha e aumentar o risco de hemorragias. “O professor Luiz Caetano da Silva, um dos pioneiros da hepatologia no Brasil, costumava dizer que o fígado sofre calado”, lembra Carrilho, de quem foi aluno no doutorado.

O ministério tenta ampliar a detecção precoce com campanhas para a realização de testes. Em agosto começaram a ser distribuídos para 17 centros públicos kits de diagnóstico rápido das hepatites B e C, que reduz o tempo de espera pelo resultado de duas semanas para meia hora. Este ano também começou a ser avaliado pelos quatro maiores hemocentros do país (São Paulo, Rio de

Janeiro, Santa Catarina e Pernambuco) a versão brasileira de um teste molecular para identificar no sangue o vírus da hepatite C – e não os anticorpos, que permanecem no organismo mesmo após a eliminação do vírus. Desenvolvido pela equipe de Antonio Gomes Pinto Ferreira e Marco Aurélio Krieger, da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), em parceria com o Instituto de Tecnologia do Paraná e a Empresa Brasileira de Hemoderivados e Biotecnologia, o exame é produzido pelo Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos da Fiocruz, o Bio-Manguinhos, e deve diminuir de 70 para 10 dias o tempo de diagnóstico.

O risco de contaminação por hepatite C em transfusões sanguíneas é baixo no país, conta Ester Sabino, chefe do departamento de biologia molecular da Fundação Pró-Sangue/Hemocentro de São Paulo. A cada 200 mil bolsas de sangue, uma está infectada pelo vírus. Ester acredita, porém, que a adoção do teste molecular produzirá o efeito observado nos Estados Unidos, onde é usado desde 2000: baixar a taxa de infecção para uma bolsa a cada milhão.

“Com o desenvolvimento de testes de maior sensibilidade e especificidade, as hepatites vêm se tornando mais visíveis e detectadas mais frequentemente”, diz Rosângela, que em seu doutorado investigou a influência das mudanças tecnológicas no diagnóstico das hepatites nos séculos XVIII e XIX por meio do estudo das teses acadêmicas da Faculdade de Medicina do Rio de Janeiro, hoje integrada à UFRJ. “Mas não houve a mesma evolução em termos de tratamento e prevenção”, afirma.

Cinco ou seis medicamentos são usados – isoladamente ou combinados – para tratar as hepatites mais graves. Contra o B, os médicos costumam indicar lamivudina, adefovir, tenofovir ou entecavir, que podem ou não ser associados a um composto que imita uma molécula de ação antiviral produzida naturalmente pelo organismo, o interferon. Na maioria dos casos, esses compostos controlam de modo eficiente a reprodução do vírus, mas não o eliminam do organismo. É que o vírus da hepatite B em alguns casos insere um trecho de seu material genético (DNA) entre os genes da célula infectada e assume o controle. Assim,

DESDE OS ANOS 1980 HÁ VACINA EFICAZ CONTRA A HEPATITE B, MAS IMUNIZAMOS MUITO MENOS PESSOAS DO QUE PODERÍAMOS, DIZ ROSÂNGELA GAZE

ele consegue se manter dormente em algumas delas e anos mais tarde voltar à ativa, motivo por que muitos portadores do vírus B voltam a ter hepatite após um transplante de fígado.

As terapias que funcionam contra a hepatite B, no entanto, nem sempre dão certo contra a C, mais agressiva e letal. Uma das estratégias mais adotadas contra a hepatite C é a associação de interferon e do antiviral ribavirina. A combinação, que costuma curar apenas 40% das infecções por algumas variedades do vírus C, deve ganhar nos próximos meses o reforço de dois outros compostos: o telaprevir e o boceprevir, já aprovados para comercialização pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, que elevaram para 70% o índice de sucesso nos testes clínicos.

Por trás do sucesso parcial dos tratamentos estão as características genéticas dos vírus da hepatite, que variam muito. Desde a identificação do primeiro agente viral da hepatite – o vírus B – por Baruch Blumberg em 1965, outros cinco tipos já foram descritos: A, C, D, E e G (ver quadro na página 19). Mas as sutilezas não acabam aí. A sofisticação dos métodos de diagnóstico permitiu diferenciar os tipos em subtipos – os

genótipos, descritos por números ou letra maiúscula. E estes em subsubtipos: os subgenótipos, representados por números ou letra minúscula.

Há seis anos a equipe de João Renato Rebello Pinho, do Laboratório de Gastroenterologia e Hepatologia Tropical do Instituto de Medicina Tropical da FMUSP, trabalha na identificação dos genótipos e subgenótipos dos vírus do Brasil e de outros países da América do Sul. O objetivo é saber quais variedades circulam por aqui e onde estão. Os dados obtidos até agora, descritos em quase uma dúzia de artigos científicos, refinam o conhecimento sobre as hepatites na América do Sul e devem ajudar a reconstituir a história evolutiva dos vírus B e C no continente.

“Não esperávamos encontrar uma variedade tão grande”, afirma a microbióloga colombiana Mónica Viviana Alvarado-Mora, aluna de doutorado de Pinho. Em parceria com equipes de outras regiões do Brasil e também do Chile, da Colômbia e da Venezuela, o grupo de Pinho identificou pela primeira vez na América do Sul uma variedade do vírus da hepatite B que se pensava ser exclusiva da África. Trata-se do vírus B do subgenótipo E, encontrado em Quibdó, comunidade de afrodescendentes no oeste da Colômbia.

OS PROJETOS

1. *Estudo da variabilidade genotípica dos vírus das hepatites B e C na Colômbia* - nº 2007/53457-7
2. *Estudo da diversidade genética do vírus da hepatite C e hantavírus circulantes no estado de São Paulo* - nº 2000/11457-1
3. *Estudo da prevalência e genotipagem do vírus da hepatite B no estado do Paraná, Brasil* - nº 1999/09551-0

MODALIDADE

- 1., 2. e 3. Linha Regular de Auxílio a Projeto de Pesquisa

COORDENADOR

- 1., 2. e 3. João Renato Rebello Pinho - IMT/USP

INVESTIMENTO

1. R\$ 260.277,97 (FAPESP)
2. R\$ 1.169.490,33 (FAPESP)
3. R\$ 129.862,29 (FAPESP)

UM QUADRO AINDA NEGRO

Mortes por tipo de hepatite no Brasil de 1999 a 2010

E 48

D 264

A 608



Testes moleculares que calculam a taxa de acúmulo de mutações no material genético ao longo do tempo sugerem que essa variedade do vírus foi introduzida uma só vez nessa região da América do Sul, mas não se sabe quando.

Cruzando a Colômbia, Mónica coletou amostras de sangue em comunidades de quatro diferentes regiões e, pela primeira vez, identificou a taxa de prevalência das hepatites e os genótipos dos vírus B e C mais comuns no país. Entre os vírus B, encontrou duas das quatro variedades do genótipo F, mais comum entre os ameríndios, e uma do G, segundo artigo publicado este ano na *Infection, Genetics and Evolution*. Também viu algo inesperado: a elevada prevalência do subgenótipo A2, típico de europeus, na capital, Bogotá. Já do vírus C, a variante mais comum foi a 1b, sinal de que na Colômbia a transmissão dessa forma de hepatite se deve mais à transfusão de sangue infectado do que ao uso de drogas injetáveis. “A taxa de infecção vem caindo desde a adoção pelos bancos de sangue dos testes para detectar o vírus C”, afirma.

O grupo encontrou ainda evidências de que a vacinação contra a hepatite B é efetiva no Brasil. “A imunização contra

o vírus B vem reduzindo a prevalência do vírus da hepatite Delta [ou D] genótipo 3, encontrado só na Amazônia”, diz Mónica. Diferentemente dos outros vírus, o D é defeituoso e só invade células infectadas pelo B. “Essas informações são importantes para definir a melhor estratégia de tratamento e para o desenvolvimento de testes de diagnóstico mais específicos”, afirma Pinho.

O mais eficaz, porém, é se proteger ao máximo do contágio. Uma das maneiras é evitar o contato com sangue e outros fluidos corporais, usando preservativo nas relações sexuais e limpando adequadamente objetos de uso cotidiano, como alicates e talheres. Até 100 vezes mais infeccioso que o vírus da Aids, o vírus da hepatite B está presente no sangue, no sêmen e na saliva. A forma mais frequente de transmissão no Brasil é a prática de sexo sem camisinha, embora também ela possa ocorrer pelo compartilhamento de objetos de uso pessoal ou um simples beijo.

Outra maneira de evitar a hepatite B é a vacinação. “Desde os anos 1980 existe vacina segura e eficaz contra a hepatite B”, lembra Rosângela, “mas no

Brasil ainda imunizamos muito menos pessoas do que poderíamos”.

Desde 1998 o Programa Nacional de Imunizações recomenda a vacinação logo após o nascimento. Hoje 85% das crianças brasileiras com até 18 meses de idade recebem as três doses. Mas essa taxa cai para menos de 30% entre os adolescentes, que estão para iniciar a vida sexual. “Muitos recebem a primeira dose, mas não tomam as demais”, comenta Gonçalves, da Unicamp. Na opinião de Rosângela, é preciso adotar estratégias para lembrar a população. “A hepatite B é veiculada mais facilmente do que outras doenças sexualmente transmissíveis e não podemos esperar que as pessoas se lembrem de tomar todas as doses”, diz.

A comercialização de uma vacina contra a hepatite B desenvolvida pelo Instituto Butantan, em São Paulo, baixou de US\$ 90 para R\$ 1,5 o custo das três doses. Neste ano o ministério ampliou a faixa etária de vacinação gratuita para até 24 anos – a partir de 2012 a vacina será oferecida para pessoas com até 29 anos. “Queremos imunizar toda a população nessa faixa”, diz Greco.

Contra a hepatite C ainda não há vacina. Mas um resultado apresentado em 3 de agosto na *Science Translational Medicine* traz alguma esperança. O grupo de David Klitzmann, da Universidade Pierre e Marie Curie, na França, chegou a uma possível estratégia para produzir uma vacina recombinante. Os pesquisadores inseriram cópias de genes do vírus da hepatite C no vírus do sarampo e aplicaram em camundongos e macacos. Tanto o organismo dos roedores como o dos primatas produziram anticorpos contra uma ampla variedade de vírus da hepatite C. ■

Artigos científicos

1. KERSHNOBICH, D. *et al.* Trends and projections of hepatitis C virus epidemiology in Latin America. **Liver International**.
2. NAKATANI, S. M. *et al.* Development of hepatitis C virus genotyping by real-time PCR based on the NS5B region. **PLoS One**. v. 5 (4). Abr. 2010.
3. ALVARADO-MORA, M.V. *et al.* Molecular epidemiology and genetic diversity of hepatitis B virus genotype E in an isolated Afro-Colombian community. **Journal of General Virology**. v. 91, p. 501-8. 2010.