

INFEÇÕES VÍRICAS EM TOXICODPENDENTES DE DROGAS ENDOVENOSAS. Significado Clínico e Prognóstico

HELENA GLÓRIA, F. RAMALHO, R. MARINHO, MARÍLIA PEDRO, J. VELOSA, M. CARNEIRO MOURA

Unidade de Hepatologia e Centro de Gastroenterologia (INIC). Serviço de Imuno-Hemoterapia. Hospital de Santa Maria. Lisboa.

RESUMO

Foi efectuada uma análise retrospectiva em 135 toxicodpendentes de drogas endovenosas, observados no período de 1986 a 1987, com o objectivo de determinar a prevalência da infecção pelo vírus da hepatite B (VHB), vírus da hepatite Delta (VHD), vírus da hepatite C (VHC) e vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), assim como o seu significado clínico e prognóstico. Neste estudo foi observada uma elevada prevalência da infecção pelos VHB, VHD e VHC: 81%, 64% e 83% respectivamente; em contraste, apenas num caso havia infecção pelo HIV. No conjunto dos toxicómanos analisados havia uma prevalência significativamente maior de infecções múltiplas (VHB/VHC 51.6%; VHB/VHD/VHC 18.7%; VHB/VHD 2.2%; VHC/HIV 1.1%) comparativamente às infecções isoladas (VHB 5.5%; VHC 12.1%) ou à ausência de infecção; (73.6% vs 17.6% vs 8.8% respectivamente; $p < 0.001$). De 12 toxicodpendentes com hepatite Delta, 11 (92%) estavam superinfectados pelo VHC e eram IgM anti-HD negativos. O único caso de hepatite Delta não superinfectado pelo VHC era positivo para a IgM anti-HD. No grupo dos toxicómanos com infecção Delta superinfectados pelo VHC, os valores da Transaminase glutâmico-pirúvica (TGP) eram significativamente inferiores aos observados no grupo dos portadores do AgHBs superinfectados pelo VHC (97 ± 92 UI/L vs 249 ± 125 UI/L; $p = 0.001$) e não diferiam dos valores observados nos toxicodpendentes com anti-VHC isolado (62 ± 49 UI/L). Os resultados deste estudo sugerem: 1— a raridade da infecção pelo HIV nos toxicómanos Portugueses no período estudado; 2— a elevada frequência de infecções múltiplas pelos VHB, VHD e VHC neste mesmo grupo; 3— a acção inibitória do VHC na actividade replicativa e patogénica do VHD.

SUMMARY

Viral infections in intravenous drug users. Clinical and prognostic significance

A retrospective analysis of 135 drug addicts followed between 1986 to 1987, was done, in order to assess the seroprevalence of hepatitis B virus (HBV), hepatitis Delta virus (HDV), hepatitis C virus (HCV) and Human Immunodeficiency virus (HIV), as also their clinical and prognostic significance. A high prevalence of HBV, HDV and HCV infection was observed in this study: 81%, 64% and 83% respectively; in contrast just one case was positive for HIV. Among the drug addicts the frequency of multiple infections (HBV/HCV 51.6%; HBV/HDV/HCV 18.7%; HBV/HDV 2.2%; HCV/HIV 1.1%) was highest in comparison with isolated (HBV 5.5%; HCV 12.1%) or absent infection (73.6% vs 17.6% vs 8.8% respectively; $p < 0.001$). Eleven of 12 (92%) patients with Delta hepatitis and HCV superinfection were seronegative for IgM anti-HD; in contrast the case without HCV superinfection was IgM anti-HD positive. In the former group the Alanine Amino-transferases (ALT) were significantly lower comparatively with those HBV positive patients superinfected by HCV (97 ± 92 IU/L vs 249 ± 125 IU/L; $p = 0.001$), and were not different from drug addicts with isolated HCV infection (62 ± 49 IU/L). The results of this study indicate, a low prevalence of HIV infection in the Portuguese drug addicts and a high frequency of multiple HBV, HDV and HCV infection in the same period of study. Our observations suggest that HCV may have the capacity to inhibit the replication and pathogenic activity of hepatitis Delta virus.

INTRODUÇÃO

Os toxicodpendentes de drogas endovenosas (ev) apresentam a mais elevada prevalência de infecção pelo vírus da hepatite B (VHB) na Europa e na América do Norte¹⁻⁵, contribuindo actualmente para cerca de 25-50% de todos os casos de hepatite B^{1,6-9}.

Constituem ainda, em todo o mundo, o mais importante reservatório para o vírus da hepatite Delta (VHD) como é constatado em numerosos trabalhos publicados^{3,10-15}. Estudos recentes, realizados em Portugal, mostram igualmente o predomínio da infecção pelo VHD entre os toxicómanos¹⁶.

Os toxicodpendentes são actualmente o segundo maior grupo de risco para a infecção pelo vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e a fonte principal de transmissão heterossexual nos Estados Unidos da América do Norte e na Europa¹².

Recentemente Houghton e colaboradores isolaram um clone de Ácido Desoxirribonucleico complementar (DNA) que codifica uma fracção antigénica relacionada com a hepatite não-A, não-B (NANB)¹⁸ e desenvolveram posteriormente um teste para a detecção de anticorpos circulantes para o vírus da hepatite C (VHC)¹⁹. Os primeiros resultados com este novo teste revelaram uma elevada prevalência de

anticorpos, anti-VHC, no grupo dos toxicod dependentes de drogas ev¹².

Trabalhos recentes apontam para este grupo uma elevada frequência de infecção simultânea pelo HIV, VHB e VHD²²⁻²⁴.

O objectivo do nosso estudo foi o de determinar numa análise retrospectiva, em toxicod dependentes de drogas ev, a prevalência das infecções víricas pelos VHB, VHC, VHD e HIV, assim como o seu significado clínico.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados 135 toxicod dependentes com o uso de drogas ev, que, consecutivamente, atenderam a consulta de Psiquiatria do Hospital de Santa Maria, no período de 1986 a 1987. No quadro 1 estão referidas as características epidemiológicas dos toxicod manos estudados. Cento e sete eram do sexo masculino e 28 do sexo feminino.

A sua idade média era de 25 anos, com idades compreendidas entre os 14 e os 35 anos.

O período mínimo de consumo de drogas fora de 6 meses e o máximo de 17 anos. Em média, o período de toxicod dependência era de 6.2 anos e 82% referiam partilha de seringas com outros toxicod manos.

Foi determinado em cada caso, o valor de Transaminase glutâmico — pirúvica (TGP) e os marcadores serológicos de infecção pelos VHB, VHD, VHC, HIV1 e HIV2. O AgHBs, anti-HBs, AgHBe, anti-HBe e anti-HBc foram pesquisados por método imunoenzimático (ELISA) comercializado.

Os anticorpos totais (IgG) e IgM para o VHD (anti-HD e IgM anti-HD) foram igualmente pesquisados por ELISA, assim como o anti-VHC (ORTHO DIAGNOSTIC SYSTEMS, Raritan, New Jersey). A pesquisa do anticorpo para HIV1 e HIV2 foi efectuada por método ELISA (ELAVIA I e II, DIAGNOSTICS PASTEUR, France) e os soros que apresentam reacções positivas foram testados para a presença do anticorpo específico HIV1 e/ou HIV2 pela técnica do Western Blot (LAV-BLOT I e II, DIAGNOSTICS PASTEUR, France).

QUADRO 1—Dados epidemiológicos em 135 toxicod dependentes de drogas endovenosas

N.º	135
Homens	107
Mulheres	28
Índice H/M	3.8/1
Idade média (anos)	25±4
(variação)	(14-35)
Consumo médio de drogas ev (anos)	6.2±4
(variação)	(0.5-17)
Partilha de seringas (%)	82

MÉTODOS DE ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados das variáveis quantitativas foram expressos como valor médio±desvio padrão ou o seu valor médio com os limites de variação. A análise dos anos de toxicod dependência e do valor da TGP em diferentes grupos foi feita por análise de variância. A comparação dos grupos, dois a dois foi feita utilizando o teste t de student.

A análise dos valores proporcionais foi feita pelo teste do Qui Quadrado.

As diferenças foram consideradas significativas para $p < 0.05$.

RESULTADOS

A prevalência do AgHBs observada em 131 toxicod dependentes foi de 21.4%. Por outro lado, havia evidência de

infecção em 81% dos 121 toxicod manos, em que foi possível testar todos os marcadores serológicos do VHB (Quadro 2). De 119 toxicod manos testados para o VHD, 29 eram positivos para o anti-HD. Por outro lado, a prevalência de infecção Delta em 28 toxicod dependentes AgHBs positivos foi de 64.3%, valor significativamente superior ao observado naqueles com infecção passada pelo VHB (anti-HBs e/ou anti-HBc positivos) que foi de 15.7% ($p < 0.001$). Dos 18 toxicod manos com hepatite Delta, apenas três, tinham anticorpos anti-HD de classe IgM (16.7%).

QUADRO 2—Prevalência global de marcadores para o VHB, VHD, VHC e HIV1

	N.º casos	N.º casos positivos	(%)
AgHBs	131	28	21.4
VHB	121	98	81
VHD	119	29	24.4
VHC	100	83	83
HIV1	126	1	0.8

De uma forma similar à hepatite B foi detectada uma elevada prevalência de infecção pelo VHC: dos 100 toxicod dependentes testados, 83 foram positivos para o anti-VHC. Em contraste, apenas um, de 126 toxicod manos era positivo para o HIV1 (0,8%).

No quadro 3 apresentam-se os valores de prevalência das infecções isoladas e/ou múltiplas em 91 toxicod dependentes, testados simultaneamente para todos os marcadores.

QUADRO 3—Prevalência de infecções isoladas e/ou múltiplas em toxicod dependentes de drogas ev

	N.º	%
VHB/VHD/VHC	17	18.7
VHB/VHC	47	51.6
VHB/VHD	2	2.2
VHC/HIV1	1	1.1
VHB	5	5.5
VHC	11	12.1
Negativos	8	8.8
TOTAL	91	100

Destes, 47 (51.6%) tinham infecções duplas pelo VHB e VHC. Esta prevalência era significativamente maior quando comparada com a observada em 17 (18.7%) toxicod dependentes com infecção tripla pelos VHB/VHD/VHC ($p < 0.001$), com infecção isolada pelo VHB (5.5%) ou VHC (12.1%) ($p < 0.001$) ou ainda, com ausência de infecção ($p < 0.001$). Apenas 2 toxicod manos tinham infecção pelo VHB e VHD e o único caso de infecção pelo HIV1 foi observado num toxicod dependente com anticorpos para o VHC.

Quando analisámos a população portadora do AgHBs (18 do total de 28), verificámos que 11 toxicod manos estavam superinfectados simultaneamente pelo VHD e VHC, em contraste com apenas 1 e 6 toxicod dependentes infectados apenas pelo VHD e VHC respectivamente. (61,1% vs 5.6%; $p = 0.001$ e 61.1% vs 33.3%; $p = 0.2$).

De 12 toxicod manos com hepatite Delta, 11 (92%) estavam superinfectados pelo VHC. De uma forma significativa todos os toxicod dependentes com hepatite Delta e superinfectados pelo VHC eram IgM anti-HD negativos. Em contraste, o único caso de hepatite Delta não superinfectado pelo VHC era IgM anti-HD positivo.

Analisámos e comparámos toxicod dependentes sem evidência de qualquer tipo de infecção, pelos métodos utilizados, com aqueles que tinham infecção única (pelo VHB ou VHC),

dupla (pelo VHB/VHD ou pelo VHB/VHC) ou tripla (VHB/VHD/VHC) em relação aos anos de toxicoddependência e partilha ou não de seringas. Verificámos ausência de diferença significativa em relação aos anos de toxicoddependência nos grupos analisados ($p=0.17$); (Quadro 4). Relativamente à partilha de seringas, os toxicómanos sem evidência serológica de infecção vírica referiam menos frequentemente (33%) a permuta de seringas, relativamente aos outros grupos e esta diferença adquiria significado estatístico quando comparada com o grupo dos toxicoddependentes com evidência de infecção simultânea pelo VHB e VHC ($p=0.004$); (Figura 1). Por outro lado, este último grupo referia de uma forma significativa uma maior partilha de seringas quando comparado com o grupo com infecções triplas ($p=0.02$).

QUADRO 4 — Análise comparativa do tempo de toxicoddependência (anos) com as infecções víricas

Grupos	Tempo médio (anos) de toxicoddependência
VHB	6.52 ± 5.2
VHC	6.9 ± 4.2
VHB/VHD	7.8 ± 8.8
VHB/VHC	5.4 ± 3.8
VHB/VHD/VHC	8.4 ± 5
Negativos	1.2 ± 0.4

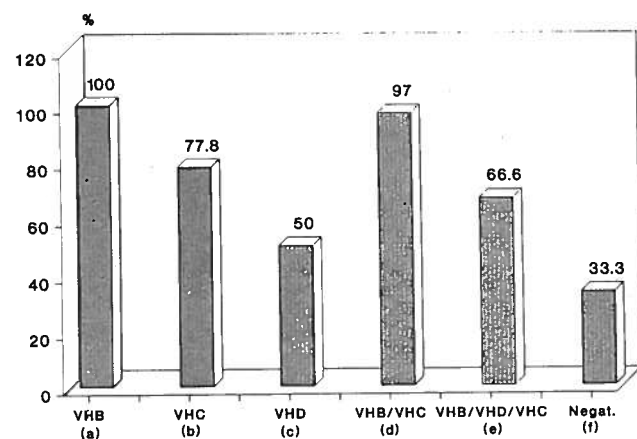


Fig. 1 — Análise comparativa da partilha de seringas com as infecções víricas (VHB/VHC vs VHB/VHC/VHD, $p=0.02$; VHB/VHC vs Negativos, $p=0.004$)

Os toxicoddependentes sem infecção vírica, com anti-VHC isolado, portadores do AgHBs e anti-VHC positivos e o grupo com hepatite Delta associado à presença de anticorpos para o VHC foram analisados e comparados em relação ao valor médio da TGP (Figura 2). Nos portadores do AgHBs associado ao anti-VHC a TGP tinha um valor médio de 249 ± 125 UI/L. Em contraste, os toxicoddependentes com infecção simultânea pelo VHD e pelo VHC, tinham um valor significativamente menor (96.8 ± 92 ; $p=0.01$). Nos toxicómanos sem evidência de infecção vírica o valor da TGP era de 38 ± 36 UI/L. Este valor não diferia significativamente daquele observado nos toxicoddependentes com anti-VHC isolado ou naqueles com infecção simultânea pelo VHD e VHC (62 ± 49 UI/L e 96.8 ± 92 UI/L respectivamente; $p=0.1$).

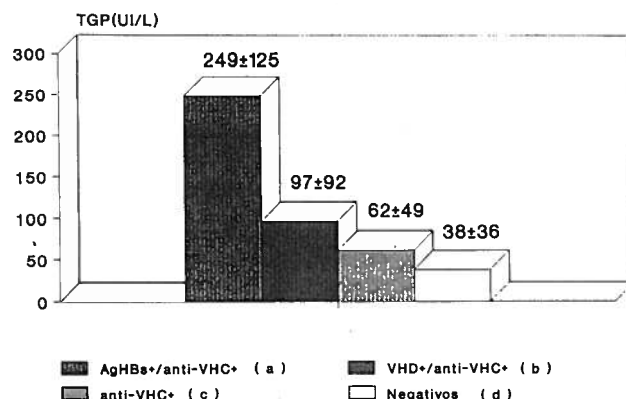


Fig. 2 — Análise comparativa do valor médio da T.G.P. (UI/L) com as infecções víricas. (a vs b, $p=0.01$; a vs c, $p=0.00006$; a vs d, $p=0.0003$; b vs c, $p=0.2$; b vs d, $p=0.1$; c vs d, $p=0.1$)

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

Numa análise retrospectiva de toxicoddependentes consumidores de drogas ev e seguidos na consulta de Psiquiatria do Hospital de Santa Maria no período de 1986 a 1987, foi analisada a prevalência da infecção pelos VHB, VHD, VHC e HIV. À semelhança dos resultados anteriormente publicados por diferentes autores^{1-5, 10-16, 20}, constatámos que os toxicoddependentes constituem um grupo de alto risco para os principais vírus hepatotrópicos. De facto, a prevalência da infecção pelo VHB, VHD e VHC foi de 81%, 64% e 83% respectivamente. Relativamente à prevalência do HIV1, o valor encontrado de 0,8% é significativamente inferior ao registado nos Estados Unidos da América do Norte e na Europa Ocidental no mesmo período do nosso estudo^{17, 23-24}. No entanto, dados mais recentes em Portugal, apontam para uma prevalência de 2% nos anos de 1986 a 1990 mas com um aumento muito significativo no aparecimento de novos casos nos últimos seis meses, correspondendo a um crescimento cinco vezes superior relativamente ao ano anterior. (C. Carvalho. Centro de Recuperação para Toxicoddependentes, Taipas. Comunicação pessoal). Estes dados sugerem uma introdução tardia do vírus da Imunodeficiência Humana no grupo dos Toxicoddependentes Portugueses mas com um comportamento epidemiológico semelhante ao descrito em Edimburgo²⁵, Itália²⁶, Espanha²⁷ e Nova York²¹, com uma forma de difusão muito rápida, mas com valores de prevalência muito distantes dos 30-60% acima citados.

O nosso estudo demonstrou uma elevada prevalência de infecções víricas múltiplas (73.6%) em contraste nitido com a raridade das infecções isoladas ou mesmo a ausência de infecção vírica (17.6% e 8.8% respectivamente; $p<0.001$).

Estes dados parecem estar correlacionados com a forma comum de transmissão parentérica dos diferentes vírus e com uma elevada frequência de partilha de seringas entre os toxicómanos.

Efectivamente mais de oitenta por cento destes indivíduos fazia referência à partilha de seringas, o que parece ser, no nosso estudo, factor mais importante que o tempo de toxicoddependência na difusão destas infecções.

Outra questão suscitada pela elevada frequência de infecções víricas múltiplas desta população é a da possível interferência viral e do seu significado prognóstico entre os toxicoddependentes.

A noção de interferência viral desenvolveu-se a partir da observação de que a infecção prévia com um vírus pode proteger da acção patogénica de um outro vírus ou reduzir a sua

virulência por superinfecção com outro agente vírico. A clássica interferência viral foi demonstrada em chimpanzés com o(s) vírus NANB: a acção patogénica da superinfecção com o vírus da hepatite A (VHA) ou VHB é retardada ou deprimida nestes animais^{28,29}. Em relação à infecção crónica pelo VHB sabe-se que a superinfecção por outros vírus hepatotrópicos pode levar à interferência retrógrada, afectando o estádio da replicação do VHB.

O exemplo mais notável da supressão da replicação vírica é a superinfecção dos portadores crónicos do VHB pelo VHD.

O marcado efeito inibitório exercido pelo VHD está bem documentado nos estudos clínicos e experimentais³⁰⁻³⁴. Efeitos semelhantes de supressão da actividade replicativa do VHB, estão também documentados em relação ao VHA^{35,36} e vírus NANB^{37,38}.

Alguns dados obtidos no nosso trabalho merecem alguma reflexão no que diz respeito a esta questão. O valor significativamente mais elevado da TGP encontrado nos toxicómanos AgHBs e anti-VHC positivos sugere uma maior gravidade das lesões hepáticas neste grupo. Estes dados sugerem igualmente que possa existir uma potenciação da acção patogénica exercida pelo VHB e VHC, tal como foi referido recentemente por outros autores³⁹. Em contraste com este grupo de doentes, naqueles infectados simultaneamente com o VHD e VHC, observou-se um valor significativamente mais baixo da TGP. Conhecido o efeito patogénico do VHD na potenciação das lesões provocadas pelo VHB⁴⁰⁻⁴³, os nossos dados sugerem que o VHC possa ter um efeito inibitório na actividade patogénica do vírus da hepatite Delta.

Os dados actualmente existentes demonstraram que o efeito patogénico do VHB é mediado por células nomeadamente, os linfócitos T citotóxicos⁴⁴⁻⁴⁷. Pelo contrário as lesões induzidas pelo VHD parecem resultar de um mecanismo citopático directo, sendo esta hipótese apoiada por elementos de natureza morfológica^{48,49} e imunológica⁵⁰. Existe igualmente, alguma evidência experimental e no Homem de que o(s) vírus NANB possam, à semelhança do VHD, actuar por mecanismo citopático directo⁵¹⁻⁵⁶.

Poder-se-à pois, especular, que exista uma potenciação das lesões hepáticas na infecção simultânea pelo VHB e VHC e um efeito inibitório na infecção simultânea pelo VHD e VHC. Estes factos poderão ter uma tradução ao nível dos hepatócitos pela actuação de mecanismos de lesão aditivos para o VHB e VHC e por um efeito competitivo pela mesma célula hepática entre o VHD e VHC.

Sabe-se que os toxicómanos com infecção Delta, em contraste com outros grupos, apresentam maior actividade replicativa do VHB, traduzida para expressão intra-hepática do AgHBC e do AgHBE no soro^{3,16,40,57-60}.

Poder-se-à especular nestes doentes que o efeito inibitório exercido pelo VHC sobre o VHD, liberte o VHB do efeito supressor exercido por este último vírus, na hepatite Delta.

A IgM anti-HD é um marcador fidedigno da replicação do VHD^{16,61,62}. O facto de no nosso estudo, todos os toxicómanos com hepatite Delta e infecção associada pelo VHC serem negativos para a IgM anti-HD e o único caso com infecção Delta não superinfectado pelo VHC ser positivo para a IgM anti-HD, sugere com grande probabilidade que o VHC possa induzir um efeito inibitório na máquina replicativa do vírus da hepatite Delta.

BIBLIOGRAFIA

- PIOT P., GOILAV C., KEGEL E.: Hepatitis B: transmission by sexual contact and needle sharing. *Vaccine* 1990; 8: S37-S39.
- SELF L.B., ZIMMERMAN H.J., WRIGHT E.C. et al: Hepatic disease in asymptomatic parenteral narcotic drug abusers: a Veterans Administration Collaborative Study. *Am J Med Sci* 1975; 270: 41-4.
- RAIMONDO G., SMEDILE A., GALLO L. et al: Multicentre study of prevalence of HBV associated delta infection and liver disease in drug addicts. *Lancet* 1982; 1: 249-51.
- SCHEUTZ F., SKINHOJ P., MARK I.: Viral hepatitis among parenteral drug addicts attending a Danish addiction clinic. *Scand J Infect Dis* 1983; 15: 139-44.
- WELLER V.D., COHN D., SIERALTA A. et al.: Clinical, biochemical, serological histological and ultrastructural features of liver disease in drug abusers. *Gut* 1984; 25: 417-23.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROLS.: Changing patterns of groups at high risk for hepatitis B in the United States. *Morb Mortal Week Rep* 1988; 37: 429-31.
- MATHIESEN L.R., SKINHOJ P., HARDT F. et al.: Epidemiology and clinical characteristics of acute hepatitis type A, B and Non-A, Non-B. *Scand J Gastroenterol* 1979; 14: 849-54.
- WEILAND O., BERG J.U.R., FLEHMIG B. et al.: Acute viral hepatitis, type A, B and Non-A, Non-B: a prospective study of the epidemiological, laboratory and prognostic aspects in 280 consecutive cases. *Scand J Infect Dis* 1981; 13: 247-54.
- GROB P.J., RIEKENBACH M., STEFFEN R. et al.: Hepatitis B vaccination campaign in a low endemicity areas. *Eur J Clin Microbiol* 1985; 4: 408-11.
- DIMITRAKAKIS M., WATERS M.J., WOTTON A.L. et al.: Epidemiology of hepatitis D virus infection in Melbourne over a 15 year period. *Med J Aust* 1986; 145: 128-30.
- DE COCK K.M., GOVINDARAJAN S., REDEKER A.G.: HDV infection in the Los Angeles area. In: RIZETTO M., GERIN J.L., PURCELL R.H. (eds). *The hepatitis Delta virus and its infection*. Alan R Liss, New York 1987; 167-79.
- PONZETTO A., FORZANI B., PARRAVICINI P.P. et al.: Epidemiology of hepatitis Delta virus infection. *Eur J Epidemiol* 1985; 1: 257-63.
- LEE S.D., WANG J.Y., WU J.C. et al.: Hepatitis B and D virus infection among drug users in Taiwan. *J Med Virol* 1986; 20: 247-52.
- PEREZ-TRALLERO E., AILA G., ITURRIZA M. et al.: Intravenous drug users: the only important reservoir of delta virus in Spain. *J Infect Dis* 1990; 161: 152 (Letter).
- MCCRUDEN E.A., FOLLETT E.A.: Hepatitis Delta virus infections in intravenous drug abuser with hepatitis in the west of Scotland. *J Med Virol* 1989; 29: 59-62.
- RAMALHO F.: O vírus da hepatite Delta (VHD). Significado epidemiológico, clínico e prognóstico da infecção pelo VHD em portadores crónicos do AgHBs. Dissertação apresentada à Universidade de Lisboa para obtenção do grau de Doutor em Medicina Interna, 1988.
- DES JARLAIS D.C., FRIEDMAN S.R.: HIV infection among intravenous drug users: epidemiology and risk reduction: *AIDS* 1987; 1: 67-9.
- CHOO K.L., KUO G., WEINER A.J. et al.: Isolation of a cDNA clone derived from a blood borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244: 359-62.
- KUO G., CHOO K.L., ALTER H.J. et al.: An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of a human non-A, non-B hepatitis. *Science* 1989; 244: 362-4.
- ESTEBAN J.I., ESTEBAN R., VILADOMIU L. et al.: Hepatitis C virus antibodies among risk groups in Spain. *Lancet* 1989; 2: 294-7.
- DES JARLAIS D.C., FRIEDMAN S.R., NOVICK D.M. et al.: HIV1 infection among intravenous drug users in Manhattan, New York city from 1977 through 1987. *JAMA* 1989; 261: 1008-12.
- TIHI F., REZZA G., VERANI P. et al.: HIV, HTLV-1 and HBV infections in a cohort of italians IVDA: Analysis of risk factors. *J Acquir Immune Defic Synd* 1988; 1: 405-9.
- ESPINOSA P., BOUCHARD I., BUFFET et al.: Forte prevalence de l'infection par le virus de l'hepatite B et le virus HIV chez les toxicomanes français incarcérés. *Gastroenterol Clin Biol* 1987; 11: 288-95.
- MANDELLI C., CESANA M., FERRONI F. et al.: HBV, HDV and HIV infections in 242 drug addicts: two years follow-up. *Eur J Epidemiol* 1988; 4: 318-22.
- ROBERTSON J.R., BUCKNAN A.B.V., WELSBY P.D. et al.: Epidemic of AIDS related virus (HTLV-III/LAV) infection among intravenous drug users. *Br Med J* 1986; 292: 527-9.
- ANGARANO G., PASTORE G., MONNO L. et al.: Rapid spread of HTLV-III infection among drug addicts in Italy. *Lancet* 1985; 2: 1302 (Letter).
- CAMPRUBI J. SIDA: Prevalencia de la infection por VIH en

- los ADUP: Situation actual y posibilidades de actuación. *Comunidad y Drogas* 1987; 2: 9-22.
28. BROTMAN B., PRINCE A.M., HUIMA T. et al.: Interference between non-A, non-B and hepatitis B virus infection in chimpanzees. *J Med Virol* 1983; 11: 191-205.
 29. BRADLEY D.W., MAYNARD J.E., MCCAUSTLAND K.A. et al.: Non-A, Non B hepatitis in chimpanzees-Interference with acute hepatitis A and chronic hepatitis B virus infection. *J Med Virol* 1983; 11: 207-13.
 30. RIZETTO M., CANESE M.G., GERIN J.L. et al.: Transmission of hepatitis B virus associated delta antigen to chimpanzees. *J Infect Dis* 1980; 121: 590-602.
 31. PURCELL R.H., GERIN J.L.: Experimental transmission of the delta agent to chimpanzees. In: VERME G., BONINO F AND RIZETTO M. (eds). *Viral hepatitis and Delta infection*. Alan R Liss, New York 1983: 79-89.
 32. BONINO F., NERGO F., CHIABERGE E. et al. Active HBV replication in HBs Ag carriers with chronic delta infection. *It J Gastroenterol* 1985; 17: 235-8.
 33. GOVINDARAJAN S., VALINLUCK B.: Serum hepatitis B virus-DNA in chronic hepatitis B and Delta infection. *Arch Path Lab Med* 1985; 109: 398-9.
 34. FARCI P., SMEDILE A., LAVARINI C. et al.: Delta hepatitis in innaparent carriers of hepatitis B surface antigen. *Gastroenterology* 1983; 85: 669-73.
 35. ZACHOVAL R., ROGGENDORF M., DEINHARDT F.: Hepatitis A in chronic carriers of hepatitis B virus. *Hepatology* 1983; 3: 528-31.
 36. VIOLA L.A., BARRISON I.G., COLEMAN J.C. et al.: The clinical course of acute type A hepatitis in chronic HBsAg carriers. A report of three cases. *Post Med J* 1982; 58: 80-1.
 37. TSIQUAYE K.N., PORTMAN B., TOVEY G. et al. Non-A, Non-B hepatitis in persistent carriers of hepatitis B virus. *J Med Virol* 1983; 11: 179-89.
 38. HARRISON T.J., TSIQUAYE K.N., ZUCKERMAN A.J.: Assay of HBV-DNA in the plasma of HBV carrier chimpanzees superinfected with non-A, non-B hepatitis. *J Med Virol* 1983; 11: 295-302.
 39. FONG T.L., DI BISCEGLIE A.M., WAGGONEN J.C. et al.: The significance of concomitant chronic hepatitis B and hepatitis C virus infection. In: *International Symposium of Viral Hepatitis and Liver Disease*. Houston 1990: 432 (Abst).
 40. RIZETTO M.: The delta agent. *Hepatology* 1983; 3: 729-37.
 41. SAGNELLI E., PICCININO F., PASQUALI G. et al.: Delta agent infection-An unfavourable event in HBsAg positive chronic hepatitis. *Liver* 1984; 4: 170-6.
 42. HADZIYANNIS S.J.: Delta antigen positive chronic liver disease in Greece. In: VERME G., BONINO F. and RIZETTO M. (eds). *Viral hepatitis and Delta infection*. Alan R Liss, New York 1983: 209-17.
 43. RIZETTO M., VERME G., RECHIA S. et al.: Chronic HBsAg hepatitis with intrahepatic expression of delta antigen-An active and progressive liver disease unresponsive to immunosuppressive treatment. *Ann Int Med* 1983; 98: 437-41.
 44. THOMAS H.C., MONTANO L., GOODLL A. et al.: Immunological mechanisms in chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 1982; 2: S111-S121.
 45. EDDLESTON A.L.W.F., MONDELLI M., VERGANI G.M. et al.: Lymphocyte cytotoxicity to autologous hepatocytes in chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 1982; 2: S122-S127.
 46. DIENSTAG J.L.: Immunological mechanisms in chronic viral hepatitis. In: VYAS G.N., DIENSTAG J.L., HOOFNAGLE J.H. (eds). *Viral hepatitis and liver disease*. Grune and Stratton, Orlando, Florida 1984: 135-6.
 47. MONDELLI M., VERGANI G.M., ALBERTI A. et al.: Specificity of T lymphocyte cytotoxicity to autologous hepatocytes in chronic hepatitis B virus infection: evidence that T cells are directed against HBV core antigen expressed on hepatocytes. *J Immunol* 1982; 129: 2773-8.
 48. POPPER H.: Pathologic observation of delta antigen infection. In: VYAS G.N., DIENSTAG J.L., HOOFNAGLE J.H. (eds). *Viral hepatitis and liver disease*. Orlando, Florida 1984: 381-4.
 49. POPPER H., PURCELL R.H., GERIN J.L.: Histology of Hepdna and delta virus induced hepatitis and hepatocellular carcinoma. In: ROBINSON W., KOIKE K., WILL H. (eds). *Hepdna virus*, New York. Alan R Liss 1987: 373-86.
 50. MAGRIN S., CRAXI A., CARINI G. et al.: Interleukin-2, interleukin receptor and gamma-interferon syntesis by peripheral blood mononuclear cells in chronic hepatitis delta virus infection. *J Hepatol* 1985; 8: 358-66.
 51. CANESE M.G. and NOVARA B.: Ultrastructural aspects of Delta infected liver biopsies. In: VERME G., BONINO F., RIZETTO M. (eds). *Viral hepatitis and Delta infection*. Alan R Liss, New York 1983: 99-106.
 52. SHIMIZU Y.K., FEINSTONE S.M., PURCELL R.H. et al.: Non-A, Non-B hepatitis: Ultrastructural evidence for two agents in experimentally infected chimpanzees. *Science* 1979; 205: 179-9.
 53. BUSACHI C.A., LANDI P., BIANCHI F.B. et al.: Non-A, Non-B intranuclear particles in HBsAg and Delta positive patients with chronic active hepatitis. *Ital J Gastroenterol* 1983; 15: 23-6.
 54. KANIMURA T., PONZETTO A., BONINO F. et al.: Cytoplasmic tubular structures in liver of HBsAg carrier chimpanzees infected with Delta agent and comparison with cytoplasmic structures in Non-A, Non-B hepatitis. *Hepatology* 1983; 3: 631-7.
 55. FEINSTONE S.M., ALTER H., DIENES P. et al.: Non-A, Non-B hepatitis in chimpanzees and marmosets. *J Infect Dis* 1981; 144: 588-98.
 56. MARTIN P., DIBISCEGLIE A.M., KASSIANIDES C. et al.: Rapidly progressive non-A, non-B hepatitis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Gastroenterology* 1989; 97: 1559-61.
 57. DECOCK M., M.R.C.P., D.T.M.H. et al.: Delta hepatitis in the Los angeles area: a report of 126 cases. *Ann Int Med* 1986; 105: 108-14.
 58. STOECKLIN Z., GUDAT F., KREY G. et al.: Delta antigen in hepatitis B: immunohistochemical of frozen and paraffin embedded liver biopsies and relation to HBV infection. *Hepatology* 1981; 1: 238-42.
 59. CAREDDA F., D'ARMINIO M.A., ROSSI E. et al.: Prospective study of epidemic Delta infection in drug addicts. In: RIZETTO M., VERME G., BONINO F. (eds). *Viral hepatitis and Delta infection*. Alan R Liss, New York 1983: 245-50.
 60. WELLER I.V.D., KARAYIANNIS P., LOK A.S.F. et al.: Significance of Delta agent infection in chronic hepatitis B virus infection: A study in British carriers. *Gut* 1983; 24: 1061-3.
 61. BUTI M., ESTEBAN R., JARDI R. et al.: Chronic Delta hepatitis: Detection of hepatitis delta virus antigen in serum by immunoblot and correlation with others markers of delta viral replication. *Hepatology* 1989; 10: 907-10.
 62. GOVINDARAJAN S., GUPTA S., VALINLUCK B. et al.: Correlation of IgM anti-hepatitis D virus (HDV) to HDV-RNA in sera of chronic HDV. *Hepatology* 1989; 10: 34-5.

Pedido de Separatas:
 Helena Glória
 Serviço de Medicina II
 Hospital de Santa Maria
 Av. Prof. Egas Moniz
 1699 Lisboa Codex