

HEPATITE B EM CENTROS DE HEMODIÁLISE: UM PROBLEMA SOB CONTROLE?

Sheila Araujo Teles¹

RESUMO

A hepatite B tem sido observada em pacientes renais crônicos desde a introdução da terapia hemodialítica. Contudo, enquanto alguns países conseguiram controlar esta infecção, reduzindo, portanto, as taxas de prevalência em seus centros de hemodiálise, outros permanecem com índices elevados de endemicidade. Várias medidas de controle têm sido recomendadas, como a monitorização sorológica através da detecção do marcador AgHBs, separação dos pacientes AgHBs soro-reagentes dos não-reagentes, vacinação contra a hepatite B, além das precauções com sangue e com procedimentos de limpeza e desinfecção.

UNITERMOS: Hepatite B. Hemodiálise. Prevalência

INTRODUÇÃO

As hepatites virais têm sido observadas em doentes renais crônicos desde a introdução da terapia hemodialítica (31, 35, 43). A necessidade freqüente de transfusões de sangue tem tornado esta população vulnerável às hepatites virais de transmissão parenteral, como as hepatites B e C e, recentemente, a hepatite G (12, 27, 37, 53, 65, 66).

A identificação do antígeno Austrália ou antígeno de superfície do vírus da hepatite B (AgHBs) em 1965 e, a seguir, a descoberta da partícula viral completa ou partícula de Dane permitiram o conhecimento do principal agente responsável por hepatites virais de transmissão parenteral, cujo agente etiológico, até então, era desconhecido (5, 20).

¹ Profª Assistente I da Faculdade de Enfermagem da Universidade Federal de Goiás
Aluna de Pós-Graduação do curso Biologia Parasitária, nível doutorado, Fundação Oswaldo Cruz

Endereço para correspondência: Rua 227, Quadra 68, S/Nº, S. Leste Universitário, Goiânia-Goiás, CEP: 74605-080. Endereço eletrônico: sheilaa@zaz.com.br

Recebido para publicação em 16/07/99. Revisto em 20/09/99. Aceito em 23/09/99.

Vol. 28 (2): 180-187, jul-dez. 1999

Dentre os agentes causadores de hepatites virais, o vírus da hepatite B (VHB) foi o primeiro a ser identificado em hemodialisados há mais de duas décadas (31, 34, 41, 62). Contudo, enquanto alguns países têm conseguido controlar esta virose em seus centros de hemodiálise, outros ainda apresentam taxas elevadas de prevalência para a infecção pelo VHB (53, 60, 61). Não obstante, mesmo nos primeiros, casos de hepatite B têm sido observados quando medidas de prevenção e controle são subestimadas (14, 46).

Nesta revisão foram avaliados tanto o perfil da infecção pelo vírus da hepatite B em centros de hemodiálise de regiões desenvolvidas e em desenvolvimento quanto as estratégias de prevenção e controle adotadas para redução desta infecção na população de diálise.

PREVALÊNCIA PARA A INFECÇÃO PELO VHB EM HEMODIÁLISE

Inicialmente, taxas elevadas para o AgHBs em hemodialisados foram observadas universalmente. Em países da Europa como a Suécia, Löfgren et al. (1982) verificaram em 196 pacientes em hemodiálise uma taxa de positividade para o AgHBs de 25,5%. Em um estudo multicêntrico na Itália, Piccinino & Guisti (1976) encontraram em 81 centros de hemodiálise um índice de 8,1%. Já nas Américas, uma investigação realizada em 15 centros de diálise dos EUA mostrou uma taxa de prevalência para o AgHBs de 16,8% (58), enquanto na Argentina foi observada uma positividade para o AgHBs de 32,8% em 488 pacientes testados (64) e, no Brasil, um índice de 25,0% foi encontrado em cinco centros de hemodiálise do Rio Grande do Sul (36).

Contudo, em países desenvolvidos, as taxas de positividade para a infecção pelo vírus B em hemodialisados têm diminuído substancialmente. Nos EUA, após implementação de medidas de prevenção e controle, a prevalência para o AgHBs diminuiu de 7,8% em 1976, para 1,1% em 1995 (2, 3, 61). No Japão, Hayashi et al. (1994) apresentaram uma taxa de 2,8% para o AgHBs em 357 pacientes de seis centros de hemodiálise, e Watanabe et al. (1997) verificaram um índice de 0,9% em 645 pacientes.

Já em países em desenvolvimento as taxas continuam elevadas. Na Venezuela foi observada uma prevalência de 25% para o AgHBs em 227 renais crônicos em hemodiálise (53), e no Peru verificou-se índice de 21,4% (8). Na Argentina, Curciarello et al. (1994) encontraram positividade ao AgHBs em 21% dos 219 hemodialisados investigados e, recentemente, Cañero-Velasco et al. (1998) relataram uma taxa de 11,5% em 61 crianças em tratamento hemodialítico. No Brasil, estudos realizados por Vanderborgh et al. (1995) e Cendoroglo Neto et al. (1995), mostraram taxas de 11,1% e 15,1% no Rio de Janeiro e São Paulo, respectivamente. Em uma investigação realizada em 1993, Borges et al. (1997) encontraram um índice de 13,7% em

175 pacientes de oito centros de hemodiálise de Goiânia-Goiás e, a seguir, Teles et al. (1998) verificaram uma positividade para o AgHBs de 12,0% em 282 pacientes distribuídos em dez centros de diálise.

Em relação aos profissionais de saúde que atuam em centros de hemodiálise, o contato estreito e freqüente com o hemodialisado e as múltiplas possibilidades de exposição ocupacional ao sangue e/ou a outros fluidos contendo sangue podem favorecer a ocorrência desta infecção neste grupo populacional (49). Há vários estudos mostrando também índices elevados de infecção pelo VHB em profissionais de hemodiálise (4, 8, 17, 32). Contudo, em regiões desenvolvidas, uma redução desta infecção tem sido verificada também em profissionais da saúde após a implementação de programas de prevenção para a hepatite B (38, 42, 61).

MEDIDAS DE PREVENÇÃO E CONTROLE EM UNIDADES DE HEMODIÁLISE

A vigilância sorológica através da detecção do AgHBs e o isolamento físico dos pacientes AgHBs soro-reagentes foram as primeiras medidas de impacto adotadas para o controle e prevenção da infecção pelo vírus B em hemodialisados (2, 13, 34, 51). As investigações têm mostrado a importância do uso de unidades separadas, assim como de máquinas e pessoal exclusivos para o tratamento dialítico de pacientes reativos ao AgHBs para a redução da incidência do VHB em centros de diálise. Najem et al. (1981) observaram, em New Jersey, uma redução significativa na incidência da hepatite B em centros de hemodiálise que isolavam pacientes AgHBs positivos comparada aos que não adotavam tal medida. Estudos multicêntricos realizados nos EUA mostraram uma diminuição na incidência da infecção pelo vírus B em hemodialisados de 3,0% em 33.875 pacientes testados em 1976, para 0,5%, em 67.229 testados em 1983. Nestes mesmos estudos foi verificada uma associação estatisticamente significativa entre positividade ao VHB e o não-isolamento de pacientes AgHBs soro-reagentes (2, 3).

A adoção de medidas de controle de infecções específicas para hemodiálise, como precauções para sangue e outros fluidos corpóreos, e a padronização de rotinas de limpeza e desinfecção do ambiente e equipamentos também têm sido enfatizadas (13, 15, 18, 25, 41). Estudos já mostraram a presença do AgHBs em superfícies de equipamentos, maçanetas de portas e mobiliários de pacientes de hemodiálise, além da infecciosidade do VHB em plasma humano após secagem e estocagem à temperatura ambiente por uma semana (6, 24). Portanto, superfícies contaminadas por sangue que não são rotineiramente limpas e desinfetadas podem representar um reservatório para transmissão viral, e as chances de pacientes suscetíveis entrarem em contato com o VHB, seja através das mãos contaminadas do

profissional de saúde ou do contato direto com objetos contaminados, podem ser proporcionais à freqüência dos mesmos a estas unidades (52). De fato, vários estudos têm mostrado a importância do ambiente hemodialítico na disseminação do VHB. Na Itália, Petrosillo et al. (1993) verificaram um risco 4,3 vezes maior de exposição ao VHB em hemodialisados com mais de cinco anos em tratamento comparados aos que estavam há um ano ou menos. No Brasil, Cenderoglo Neto et al. (1995b) observaram um aumento de 1,7% no risco para a exposição ao VHB por ano de tratamento. Já Teles et al. (1998) verificaram em pacientes com mais de três anos em programa de hemodiálise um risco 11,2 vezes maior para hepatite B do que aqueles com menos de um ano de tratamento.

Outra medida de grande relevância para a prevenção da infecção pelo vírus B é a vacinação da população de hemodiálise (pacientes e profissionais) contra a hepatite B. Esta vacina está disponível desde 1982. Empregou-se inicialmente a vacina derivada de plasma humano reativo ao AgHBs, tendo sido substituída por vacinas recombinantes, ou seja, compostas de partículas AgHBs produzidas por tecnologia de DNA recombinante (16, 21, 30, 39). Embora altamente eficaz em indivíduos sadios, diferentes taxas de soroconversão ao anti-HBs pós-vacinação têm sido observadas em pacientes de hemodiálise e, por conseguinte, vários fatores como nutrição, idade, co-infecção pelo vírus da hepatite C, diabetes, e presença de HLA DR3, DR7 e DQ2 e ausência de A2 têm sido sugeridos como responsáveis por respostas menores à vacinação (23, 26, 44, 45, 47, 54, 67).

Portanto, em hemodialisados, doses mais concentradas da vacina contra a hepatite B, ou uma dose de reforço no calendário de imunização, têm sido recomendadas (10, 16, 39, 55, 57). Fabrizi et al. (1996) observaram soroconversão em 67% dos hemodialisados vacinados após administração de três doses de 40µg da vacina recombinante. Já Peces et al. (1997) verificaram uma taxa de soroconversão de 77,5% após quatro doses; Radovic et al. (1997) relataram um índice de 97%. Assim, mesmo que a soroconversão ao anti-HBs pós-vacinação seja menor em pacientes de hemodiálise do que em indivíduos sadios, a vacina proporciona proteção para uma porção significativa de pacientes (56). Contudo, a cobertura vacinal nesta população ainda é baixa. Na Itália, de um total de 2.180 pacientes, verificou-se uma cobertura de 38,2% (48). Recentemente, um amplo estudo realizado nos EUA revelou que de 1983 a 1995 a proporção de hemodialisados que receberam pelo menos três doses da vacina contra hepatite B aumentou de 5% para 35% (61). No Brasil existem poucos dados sobre a cobertura vacinal em hemodialisados. Em 1995, um estudo realizado em Goiânia revelou um baixo índice de vacinação na população de hemodialisados; de um total de 282 pacientes somente 28 relataram vacinação contra hepatite B (59).

A partir da triagem sorológica do AgHBs e do anti-HBc houve uma redução drástica de hepatite B pós-transfusional e, portanto, estudos têm

evidenciado o ambiente hemodialítico como a principal fonte de disseminação do VHB (1, 11, 22, 28, 33, 60). Contudo, casos de transmissão do vírus B por transfusão sanguínea ainda têm sido observados em hemodialisados (46). Ainda, estes pacientes geralmente apresentam a hepatite B aguda de forma assintomática ou subclínica. No entanto, evoluem com maior frequência para a cronicidade, tornando-se um reservatório do VHB nos centros de diálise (51). Assim, somente o uso sistemático das diversas medidas de controle podem prevenir ou minimizar a ocorrência desta enfermidade em centros de hemodiálise de todo o mundo.

SUMMARY

Hepatitis B in hemodialysis centers: a solved question?

Hepatitis B virus infection has been reported in chronic renal patients since the introduction of hemodialytic therapy. Nevertheless, whereas some countries have reduced hepatitis B infection in their hemodialysis centers, others maintain high endemicity rates. Several infection control strategies have been recommended, such as serological screening for HBsAg, separation of HBsAg-positive patients from HBsAg-negative patients, hepatitis B vaccination, blood and other blood fluids precautions and routine cleaning and disinfection procedures.

KEYWORDS: Hepatitis B. Hemodialysis. Prevalence.

Agradecimentos

A autora agradece a Profª. Dra. Regina Maria Bringel Martins pelas valiosas sugestões na elaboração do manuscrito.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alter HJ, Holland PV, Purcell RH. et al. Posttransfusion hepatitis after exclusion of commercial and hepatitis-B antigen-positive donors. *Ann Intern Med*, 77:691-699, 1972.
2. Alter MJ, Favero MS, Maynard JE. Impact of infection control strategies on the incidence of dialysis-associated hepatitis in the United States. *J Infect Dis*, 153:1149-1151, 1986.
3. Alter MJ, Favero MS, Petersen SM. et al. National surveillance of dialysis-associated hepatitis and other diseases: 1976 and 1980. *Dial Transplant*, 12: 860-868, 1983.
4. Azevedo MSP, Cardoso DDP, Martins RMB. et al. Rastreamento sorológico para hepatite B em profissionais de saúde na cidade de Goiânia-Goiás. *Rev Soc Bras Med Trop*, 27:157-162, 1994.
5. Blumberg BS, Alter HJ, Vinish S. A "new" antigen in leukaemic sera. *JAMA*, 191:541-546, 1965.
6. Bond WW, Favero MS, Petersen NJ. et al. Survival of hepatitis B virus after drying and storage for one week. *Lancet*, 1:550, 1981.
7. Borges AMT, Azevedo MSP, Martins RMB. et al. Hepatite B em pacientes de centros de diálise de Goiânia-Goiás. *Rev Pat Trop*, 26:9-16, 1997.
8. Bussaleu A, Cieza J, Colichon A, Berrios J. Prevalencia de hepatitis viral tipo B en pacientes y personal de tres unidades de hemodiálisis en Lima. *Rev Me Hered*, 2:160-167, 1991.
9. Cañero-Velasco MC, Mutti JE, Gonzalez JE. et al. HCV and HBV prevalence in hemodialyzed pediatric patients. Multicenter study. *Acta Gastroenterol. Latinoam*, 28:265-268, 1998.
10. Carbonell E, Russi J, Mazzuchi N. Hepatitis B en un centro de hemodialisis cronica- Resultados de la vacunacion en pacientes y personal. *Arch Med Interna*, 12:33-37, 1990.
11. Cenderoglo Neto M, Draibe SA, Silva AEB. et al. Incidence of and risk factors for hepatitis B virus and hepatitis C virus infection among haemodialysis and CAPD patients: evidence for environmental transmission. *Nephrol. Dial Transplant*, 10:240-246, 1995.
12. Cenderoglo Neto M, Manzano SI, Canziani ME. et al. Environmental transmission of hepatitis B and hepatitis C viruses within the hemodialysis unit. *Artif-Organs*, 19:251-255, 1995.
13. Centers for Disease Control. Control measures for hepatitis B in dialysis centers. *Viral Hepatitis investigations and control series*. November 1977.
14. Centers for Disease Control. Outbreaks of hepatitis B virus infection among hemodialysis patients-California, Nebraska, and Texas. *MMWR*, 45:285-289, 1996.
15. Centers for Disease Control. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. *MMWR*, 47:1-39, 1998.
16. Centers for Disease Control. Update on hepatitis B prevention. *MMWR*, 36:353-366, 1987.
17. Choc de Zanalda B, Manterola AC, Lestrem MD. et al. Prevalencia del anticuerpo contra el antígeno central del virus de la hepatitis B (anti-HBc) en personal hospitalario de Buenos Aires. *Bol Of Sanit Panam*, 108:16-25, 1990.
18. Consejo de Hemodiálisis-Asociación Nefrológica de la Ciudad de Buenos Aires. Normas de bioseguridad universales para su aplicación en los servicios de hemodiálisis. *Rev Nefrol Dial y Transpl*, 35:1-18, 1994.
19. Curciarello JO, Corallini O, Adrover RE. et al. Infección por virus de hepatitis y respuesta a vacuna anti-hepatitis B en hemodializados. *Acta gastroenterol. Latinoam*, 24:291-296, 1994.
20. Dane DS, Cameron CH, Briggs M. Virus-like particles in serum of patients with Australia-antigen-associated hepatitis. *Lancet*, 1:695-698, 1970.
21. Desmyter J, de Groote G, Colaet J. et al. Efficacy of heat-inactivated hepatitis B vaccine in haemodialysis patients and staff. *Lancet*, 10:1323-1328, 1983.
22. Dodd RY. Screening for hepatitis infectivity among blood donors. *Arch Pathol Lab Med*, 113:227-231, 1989.
23. Fabrizi F, Di Filippo S, Marcelli D. et al. Recombinant hepatitis B vaccine use in chronic hemodialysis patients: Long-term evaluation and cost-effectiveness analysis. *Nephron*, 72: 536-543, 1996.
24. Favero MS, Maynard JE, Peterson NJ. et al. Hepatitis B antigen on environmental surfaces. *Lancet*, 1455, 1973.
25. Favero MS, Tokars JI, Arduino M.J, Alter MJ. Nosocomial infections associated with hemodialysis. In: Mayhall, C.G. *Hospital epidemiology and infection control* Baltimore: Williams & Wilkins, 1998.
26. Fernandez E, Betriu MA, Gómez R, Montoliu J. Response to the hepatitis B virus vaccine in haemodialysis patients: influence of malnutrition and its importance as a risk factor for morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transpl*, 11:1559-1563, 1996.
27. Goessens C, Jadoul M, Walon C. et al. Hepatitis C virus genotypes in hemodialyzed patients: a multicentric study. *Clin Nephrol*, 46:367-371, 1997.
28. Gonçalves Júnior FL, Pedro RJ, Silva LJ. et al. Hepatites pós-transfusionais na cidade de Campinas, SP, Brasil. 1. Incidência, agentes etiológicos e aspectos clínico-epidemiológicos da hepatite por vírus C. *Rev. Inst Med trop São Paulo*, 35:53-62, 1993.
29. Hayashi J, Nakashima K, Yoshimura E. et al. Prevalence and role of hepatitis C viraemia in haemodialysis patients in Japan. *J Infect*, 28:271-277, 1994.

30. Howard CR, Allison LMC. Hepatitis B surface antigen variation and protective immunity. *Intervirology*, 38:35-40, 1995.
31. Ivey KJ, Clifton JM. Liver disease in patients treated with chronic hemodialysis. *Gastroenterology*, 59:630-634, 1970.
32. Jankovic N, Cala S, Nadinic B. et al. Hepatitis C and hepatitis B virus infection in hemodialysis patients and staff: a two year follow-up. *Int J Artif Organs*, 17:137-140, 1994.
33. Japanese Red Cross non-a, non-b hepatitis research group. Effect of screening for hepatitis C virus antibody and hepatitis B virus core antibody on incidence of post-transfusion hepatitis. *Lancet*, 338:1040-1041, 1991.
34. Knight AH, Fox RA, Baillod RA. et al. Hepatitis-associated antigen and antibody in haemodialysis patients and staff. *Br Med J*, 3:603-606, 1970.
35. Kolff WF. First clinical experience with the artificial kidney. *Ann Intern Med*, 62:608, 1965.
36. Kopstein J, Ugalde CB, Fiori AMC et al. Hemodiálise e hepatite a vírus B. *J Bras Nefrol*, 6:9-11, 1984.
37. Lampe E, Saback FL, Yoshida CFT, Niel C. Infection with GB virus C/hepatitis G virus in Brazilian hemodialysis and hepatitis patients and asymptomatic individuals. *J Med Virol*, 52:61-67, 1997.
38. Lanphear BP, Linnemann JR, CC, Cannon CG. et al. Decline of clinical hepatitis B in workers at a General Hospital: Relation to increasing vaccine-induced immunity. *CID*, 16:10-14, 1993.
39. Lemon SM, Thomas DL. Vaccines to prevent viral hepatitis. *N Engl J Med*, 336:196-204, 1997.
40. Löfgren B, Nordenfelt E, Lindholm T, Lindergard B. A ten-year follow-up of a hepatitis B epidemic in a dialysis unit. *Scand J Infect Dis*, 14:165-169, 1982.
41. London WT, Difiglia M, Sutnick A. et al. An epidemic of hepatitis in a chronic hemodialysis unit.-Australia antigen and differences in host response. *N Engl J Med*, 281:571-578, 1969.
42. Mahoney FJ, Stewart K, Hu H. et al. Progress toward the elimination of hepatitis B virus transmission among health care workers in the United States. *Arch Intern Med*, 157:2601-2605, 1997.
43. Najem GR, Louria DB, Thind IS. et al. Control of hepatitis B infection: The role of surveillance and an isolation hemodialysis center. *JAMA*, 245:153-157, 1981.
44. Navarro JF, Teruel JL. Hepatitis B vaccine, hepatitis C virus infection, and haemodialysis. *Lancet*, 346:845, 1995.
45. Navarro JF, Teruel JL, Mateos ML. et al. Antibody level after hepatitis B vaccination in hemodialysis patients: influence of hepatitis C virus infection. *Am J Nephrol*, 16:95-97, 1996.
46. Parry CM, Martlew VI, Bell GM. et al. A case of hepatitis B in a haemodialysis unit. *J Hospital Infection*, 37:65-69, 1997.
47. Peces R, de la Torre M, Alcázar R, Urra JM. Prospective analysis of factors influencing the antibody response to hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 29:239-245, 1997.
48. Petrosillo N, Puro V, Ippolito G. et al. Prevalence of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus and hepatitis C virus among dialysis patients. *Nephron*, 64:636-639, 1993.
49. Petrosillo N, Puro V, Jaegger J. et al. The risks of occupational exposure and infection by human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, and hepatitis C virus in the dialysis setting. *AJIC*, 23:278-285, 1995.
50. Piccinino F, Giusti G. The spread of viral hepatitis in Italian dialysis units. *Acta Hepatogastroenterol.*, 23:392-398, 1976.
51. Polokoff S, Cossart YE, Tillet HE. Hepatitis in dialysis units in the United Kingdom. *British Med J*, 3:94-99, 1972.
52. Pugliese G, Favero MS. Hemodialysis hepatitis B outbreaks. *Infec Control Hosp Epidemiol*, 17:399, 1996.
53. Pujol FH, Ponce JG, Lema LG. et al. High incidence of hepatitis C virus infection in hemodialysis patients in units with high prevalence. *J Clin Microbiol*, 34:1633-1636, 1996.
54. Radovic MM, Ostric V, Djukanovic LJ. Complete seroconversion after vaccination against hepatitis B virus in hemodialysis patients. *Clin Nephrol*, 47:206, 1997.
55. Rapicetta M. Hepatitis B vaccination dialysis centers: advantages and limits. *Nephron*, 61:284-286, 1992.
56. Steketee RW, Ziarnik ME, Davis JP. Seroresponse to hepatitis B vaccine in patients and staff of renal dialysis centers, Wisconsin. *Am J Epidemiol*, 127:772-781, 1988.
57. Swan AM, Devita MV. Higher response rate to hepatitis B vaccination observed in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol*, 47:207, 1997.
58. Szmuness W, Prince A, Grady G. et al. Hepatitis B infection - A point-prevalence study in 15 US haemodialysis Centers. *JAMA*, 227:91-906, 1974.
59. Teles SA. Estudo soropidemiológico e análise dos subtipos e genótipos do vírus da hepatite B em pacientes de hemodiálise em Goiânia-Goiás, 1997. 75p. Dissertação (Mestrado em Medicina Tropical) - Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, Universidade Federal de Goiás.
60. Teles SA, Martins RMB, Silva AS. et al. Hepatitis B virus infection profile in Central Brazilian hemodialysis population. *Rev Inst Med trop São Paulo*, 40:281-286, 1998.
61. Tokars JI, Miller ER, Alter MJ, Arduino MJ. National surveillance of dialysis associated diseases in the United States, 1995. *ASAIO J*, 44:98-107, 1998.
62. Turner GC, White GBB. S.H. antigen in hemodialysis-associated hepatitis. *Lancet*, 2:121-125, 1969.
63. Wanderborgh bom, Rouzere C, Ginuino CF. et al. High prevalence of hepatitis C infection among Brazilian hemodialysis patients in Rio de Janeiro: a one-year follow-up study. *Rev Inst Med trop São Paulo*, 37:75-79, 1995.
64. Viola LA, Zucchini AE, Zanchetta VR. Hepatitis por virus B en los centros de hemodiálisis. Quién debe vacunarse? *Rev Nefrol Diál y Transpl*, 8:33-35, 1983.
65. Wang Y, Chen H-S, Fan M-H., et al. Infection with GB virus C and hepatitis C virus in hemodialysis patients and blood donors in Beijing. *J Med Virol*, 52:26-30, 1997.
66. Watanabe T, Ishiguro M, Kametani M. et al. GB virus C and hepatitis C infections in hemodialysis patients in eight Japanese centers. *Nephron*, 76:171-175, 1997.
67. Yoshida CFT, Takashi C, Mercadante LAC. et al. Antibody Response to heat-inactivated hepatitis B vaccine (CLB-3µg) in hemodialysis patients and occupational risk personnel: a one year follow-up. *Rev Inst Med trop São Paulo*, 30:11-16, 1988.