

## HEPATITES PÓS-TRANSFUSIONAIS NA CIDADE DE CAMPINAS, SP, BRASIL. II. PRESENÇA DOS ANTICORPOS ANTI-HBc E ANTI-HCV EM CANDIDATOS A DOADORES DE SANGUE E OCORRÊNCIA DE HEPATITES PÓS-TRANSFUSIONAIS PELO VÍRUS C NOS RECEPTORES DE SANGUE OU DERIVADOS

Fernando Lopes GONÇALES JÚNIOR (1), Rogério de Jesus PEDRO (1), Luiz Jacintho da SILVA (1), Raquel Silveira Bello Stacchi BOCCATO (1) & Neiva Sellan Lopes GONÇALES (2)

### RESUMO

Pesquisamos os anticorpos anti-HBc e anti-HCV em amostras de soros provenientes de 799 candidatos a doadores, que tiveram suas unidades de sangue ou derivados transfundidas a 111 receptores. O anti-HBc e o anti-HCV foram reagentes, em respectivamente 9 e 2,1% dos doadores testados.

Observamos que entre os 111 receptores, 44 haviam recebido pelo menos uma unidade anti-HBc positiva e 67 haviam sido transfundidos somente com unidades anti-HBc negativas. Houve um risco 4,5 vezes maior de aquisição de hepatite por vírus C pelos receptores que receberam pelo menos uma unidade anti-HBc positiva. Se a pesquisa do anti-HBc fosse realizada na triagem sorológica dos doadores de sangue, cerca de 56% dos casos de HVC nos receptores seriam evitados.

A população de receptores que recebeu pelo menos uma unidade anti-HCV reagente, apresentou um risco 29 vezes maior de adquirir esta hepatite, quando comparada aos receptores transfundidos com todas as unidades anti-HCV negativas. A realização do teste para a pesquisa do anti-HCV na triagem dos doadores de sangue, preveniria 79% dos casos de HVC pós-transfusionais.

Os candidatos a doadores brasileiros parecem ser acometidos simultânea ou sequencialmente, pelos vírus B e C das hepatites, pois, 44,4% dos doadores anti-HCV positivos, também foram anti-HBc positivos.

A realização dos testes para as pesquisas dos anticorpos anti-HBc e anti-HCV, nas triagens hemoterápicas, está indicada para prevenir a transmissão de hepatites pós-transfusionais, em nosso meio.

**UNITERMOS:** Hepatite por vírus C; Anti-HBc; Anti-HCV; Hepatites pós-transfusionais; Hepatite por vírus B.

### INTRODUÇÃO

A utilização de doadores voluntários e a pesquisa do HBsAg, na triagem sorológica dos doadores de sangue, foram os dois principais fatores para a queda significativa no número de casos de hepatites pós-transfusionais (HPT), na década de setenta, nos EUA<sup>(2)</sup>. A exclusão dos doadores HBsAg positivos, no entanto, não impediu o aparecimento de novos casos de HPT<sup>(20)</sup>, porque na verdade, o vírus da hepatite não-A, não-B (VHNANB) constituiu-se, nas últimas duas décadas, no principal

agente etiológico destas hepatites<sup>(4,26,28,32)</sup>. Devido a inexistência de testes sorológicos específicos para a pesquisa do VHNANB, preconizou-se, nos anos oitenta, a utilização das dosagens da alanina aminotransferase (ALT)<sup>(1,3)</sup> e a pesquisa do anti-HBc<sup>(8,21,29,30,31,33,34)</sup> como marcadores indiretos da presença do VHNANB nos doadores de sangue. O bloqueio das unidades de sangue anti-HBc reagentes, pelos serviços hemoterápicos, mostrou-se útil para prevenir a transmissão das hepatites não-A,

(1) Disciplina de Doenças Transmissíveis da Faculdade de Ciências Médicas - UNICAMP - Campinas, São Paulo, Brasil.

(2) Hemocentro-Campinas - UNICAMP - Campinas, São Paulo, Brasil.

Endereço para correspondência: Prof. Dr. Fernando Lopes Gonçalves Junior. Disciplina de Doenças Transmissíveis da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Caixa Postal 1170. CEP 13081. Campinas, São Paulo, Brasil.

não-B (HNANB) aos receptores de sangue nos EUA<sup>(21,29,30,33,34)</sup>, na Austrália<sup>(8)</sup> e na Alemanha Ocidental<sup>(31)</sup>. Em outros países, como a Holanda<sup>(19)</sup>, a França<sup>(6)</sup>, a Espanha<sup>(18)</sup> e o Japão<sup>(25)</sup>, a associação entre a transfusão de unidades anti-HBc positivas e desenvolvimento de HNANB nos receptores não foi encontrada.

Com a recente caracterização do vírus da hepatite C (VHC)<sup>(7)</sup>, e com o desenvolvimento do teste sorológico específico para a pesquisa do anti-HCV<sup>(22)</sup> é possível, agora, detectarmos, nos bancos de sangue, os doadores transmissores desta hepatite.

Neste trabalho, estudamos as relações entre a presença dos anticorpos anti-HBc e anti-HCV em doadores de sangue com a ocorrência de hepatites pós-transfusionais nos receptores à eles associados.

Avaliamos, também, se a introdução dos testes para a pesquisa destes anticorpos, na triagem sorológica dos candidatos a doadores de sangue, seria capaz de prevenir a transmissão da hepatite C aos receptores.

## CASUÍSTICA E MÉTODOS

De abril de 1989 a dezembro de 1990 estudamos prospectivamente, através de consultas ambulatoriais mensais, 111 receptores de transfusões para avaliarmos a incidência das hepatites pós-transfusionais em nosso meio. Diagnosticamos como HPT todos os receptores que apresentaram pelo menos uma das dosagens mensais de ALT maior ou igual a 70 UI/l, desde que, na amostra mensal subsequente, mantivesse a elevação da enzima, em qualquer nível acima do limite superior da normalidade (22 UI/l), independentemente de soroconverterem para o VHB ou VHC. Foram, também, considerados casos de HPT, os receptores que apenas soroconverteram para o VHB ou VHC, durante o seguimento, desde que se mantivessem sorologicamente reagentes para estes vírus, nas pesquisas mensais subsequentes. Ao final do trabalho, encontramos 18 (16,2%) quadros de HPT nos receptores, sendo 16 (89%) causados pelo VHC, 1 (5,5%) causado pelo vírus da hepatite B (VHB) e 1 (5,5%) de etiologia não determinada<sup>(11)</sup>. Os 111 receptores haviam sido transfundidos com unidades de sangue ou derivados provenientes de 799 doadores voluntários do Hemocentro-Campinas. Foi possível obtermos 780 amostras de soro para a realização deste trabalho, no primeiro semestre de 1991.

Nas 780 amostras de soros originários destes candidatos a doadores foi pesquisada, fora de rotina sorológica, a presença do anti-HBc. Nas amostras reagentes para este anticorpo, pesquisamos a presença do anti-HBs. Em 769 destas amostras, foi possível pesquisarmos, também, a presença do anti-HCV. Todas estas alíquotas de soro estavam estocadas em *freezers* a -20° Celsius desde o início do trabalho e eram HBsAg negativas.

## EXAMES SOROLÓGICOS

As pesquisas do anti-HBc ("CORZYME", ABBOTT), do anti-HBs ("AUSAB", ABBOTT) e do anti-HCV ("anti-HCV", 1ª geração, ABBOTT) foram feitas pelo método de ELISA na Seção de Sorologia do Hemocentro-Campinas. Foram utilizados controles positivos e negativos em todas as baterias de testes. As amostras reagentes ou inconclusivas foram novamente testadas em duplicata e só tiveram seus resultados confirmados quando pelo menos um destes resultados mostrou-se concordante com o inicial. Para todos os exames, foram seguidos os padrões técnicos estabelecidos pelos fabricantes dos reagentes e equipamentos utilizados.

## ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os riscos relativos, as sensibilidades, as especificidades e os valores preditivos foram definidos e calculados, conforme o proposto por MOUSNER & BAHN<sup>(23)</sup>. Todos os cálculos para a eficácia bruta e eficácia corrigida máxima foram realizados de acordo com o proposto por KOZIOL et al.<sup>(21)</sup>.

## RESULTADOS

Na tabela 1, nota-se que as prevalências para os anticorpos anti-HBc e anti-HCV entre os doadores foram respectivamente de 9,0 e 2,1%. Na subpopulação anti HBc reagentes encontramos 82,8% de co-positividade para o anti-HBs.

Na tabela 2, observa-se que 18 (16,2%) receptores desenvolveram HPT. Entre os 111 receptores, tivemos 44 que receberam pelo menos uma unidade anti-HBc positiva e 67 que foram transfundidos somente com unidades anti-HBc negativas. Entre os 67 receptores de unidades anti-HBc negativas ocorreram 4 (6,0%) casos de HPT causados pelo

VHC. Por outro lado, ocorreram 14 (32%) episódios de HPT entre os 44 receptores de pelo menos uma unidade transfusional anti-HBc positiva, sendo: 1 caso pelo VHB, 12 casos pelo VHC e 1 caso rotulado como HPT, sorologicamente negativo para o VHA, VHB, VHC e CMV. O risco relativo de aquisição de HPT foi 5,3 vezes maior entre os receptores de pelo menos uma unidade anti-HBc positiva quando comparado com os receptores de todas as unidades anti-HBc negativas (32% e 6% respectivamente). A incidência de HVC, por sua vez, foi 4,5 vezes maior entre os receptores de pelo menos uma unidade transfusional anti-HBc positiva quando comparada à incidência observada entre receptores transfundidos com todas as unidades anti-HBc negativas. Notamos, também, pela tabela 2, que o teste para a pesquisa do anti-HBc apresentou 75% (12/16) de sensibilidade e que tivemos 95 receptores livres da HVC, e, entre estes, 63 que receberam todas as unidades anti-HBc negativas, o

que confere ao teste uma especificidade de 66,3% (63/95). Como se nota, ainda, 32 (72,7%) receptores de pelo menos uma unidade anti-HBc positiva não desenvolveram HVC, resultando um valor preditivo positivo para este teste de 27,27%.

Na tabela 3, distribuímos os receptores diagnosticados como HPT segundo os critérios estabelecidos e de acordo com a exposição dos mesmos a produtos transfusionais anti-HCV negativos ou positivos. Neste caso, nos 111 receptores, tivemos 13 indivíduos que receberam pelo menos uma unidade anti-HCV positiva e 84 que receberam somente unidades anti-HCV negativas. Não estão computados aqui, 14 indivíduos que receberam unidades transfusionais, nas quais não foi possível conhecer-se o estado imunológico para o anti-HCV, não sendo por isso possível, determinar-se a ocorrência de exposição destes receptores ao anti-HCV. Isto possibilitou, analisarmos 97 receptores, entre os quais

Tabela 1  
Distribuição das unidades transfundidas aos 111 receptores, segundo o resultado dos testes sorológicos para o anti-HBc e anti-HCV.

Marcador Sorológico	Marcador			
	anti-HBc		anti-HCV	
	Nº	(%)	Nº	(%)
Positivo	70	(9,0)	16	(2,1)
Negativo	710	(91,0)	753	(97,9)
Total de testes	780	(100)	769	(100)

Obs: Entre os 70 doadores anti-HBc positivos tivemos 58 (82,86%) anti-HBs positivos e 12 (17,14%) anti-HBs negativos.

Tabela 2  
Distribuição dos receptores de acordo com os tipos de hepatites pós-transfusionais observadas, associadas a exposição ao anti-HBc

anti-HBc nos produtos Transfusionais*	receptores com soroconversão para o VHB		receptores com soroconversão para o VHC		receptores sem soroconversão para o VHA, VHB, VHC ou CMV		total de eventos de HPT	
	Nº	(%)	Nº	(%)	Nº	(%)	Nº	(%)
	Doador anti-HBc positivo (N=44)	01	(2,3)	12	(27,3)	01	(2,3)	14
Doador anti-HBc Negativo (N=67)	—	—	04	(6,0)	—	—	04	(6,0)
Total (N=111)	01	(0,9)	16	(14,4)	01	(0,9)	18	(16,2)

\* N = Números de Receptores.

ocorreram 12 (12,4%) casos de HPT, sendo 11 causados pelo VHC e 1 causado pelo VHB. Entre os 11 receptores que desenvolveram HVC (tabela 3), nota-se que 9 (82%) receberam transfusões contendo pelo menos uma unidade anti-HCV positiva e 2 (18%) receberam somente unidades anti-HCV negativas. O anti-HBc foi concomitantemente positivo em 4 (44,4%) destas 9 unidades anti-HCV positivas transfundidas aos receptores que desenvolveram HVC. A incidência de HPT foi 32 vezes maior entre os receptores de unidades anti-VHC positivas (76,9%/2,4%). em relação à HVC, houve um risco relativo 29 vezes maior de aquisição da mesma, entre os que receberam unidades

anti-HCV positivas, quando comparados aos que receberam somente unidades negativas para o anti-HCV (69,2% e 2,4% respectivamente).

Em relação ao teste para a pesquisa do anti-HCV, observa-se, pela tabela 3, que dos 11 casos de HVC, 9 receberam pelo menos uma unidade anti-HCV positiva, o que confere ao mesmo uma sensibilidade de 82% (9/11). Entre os 97 receptores analisados, tivemos 86 casos livres de HVC, revelando uma especificidade para o anti-HCV de 95,3% (82/86). Como se nota, 4 (30,8%) receptores de unidades anti-HCV positivas não desenvolveram HVC, o que confere ao teste um valor preditivo de 69,2%.

Tabela 3

Distribuição dos receptores de acordo com os tipos de hepatites pós-transfusionais observadas associadas a exposição ao anti-HCV

anti-HCV nos produtos transfusionais*	receptores com soroconversão para o VHB		receptores com soroconversão para o VHC		receptores sem soroconversão para o VHA, VHB, VHC ou CMV		total de eventos de HPT	
	Nº	(%)	Nº	(%)	Nº	(%)	Nº	(%)
Doador anti-HCV positivo (N=13)	01	(7,7)	09	(69,2)	—	—	10	(76,9)
Doador anti-HCV Negativo (N=84)	—	—	02	(2,4)	—	—	02	(2,4)
Total (N=97)	01	(1,0)	11	(11,3)	—	—	12	(12,4)

\* N = Números de Receptores.

Tabela 4

Distribuição dos receptores que receberam as unidades transfusionais anti-HCV positivas, de acordo com a evolução clínica.

Receptor Nº	Nº Unidades anti-HCV positivas transfundidas	anti-HCV positivo no receptor antes da transfusão	Desenvolvimento de HVC no receptor	Desenvolvimento de infecção pelo VHC no receptor
01	01	sim	não	não
14	01	não	sim	não
15	01	não	sim	não
36	01	não	sim	não
53	01	não	não	não
60	02	não	sim	não
63	02	não	sim	não
69	01	não	sim	não
71*	01	não	não	não
95	01	não	não	sim
101	01	sim	não	não
110	02	não	sim	não
111	01	não	sim	não

\* este receptor desenvolveu HVB

Na tabela 4, relacionamos os 13 receptores das 16 unidades anti-HCV positivas, referidas na tabela 1, com suas evoluções clínicas. Destes 13 receptores, 9 (69,2%) desenvolveram eventos relacionados à HVC (8 apresentaram doença clínica e 1 infecção). Dos 4 (30,8%) receptores de pelo menos uma unidade anti-HCV positiva, que não apresentaram HVC, tivemos 2 (receptores números 1 e 101) que desde a amostra pré-transfusional já se mostravam anti HCV reagentes. A análise desta tabela mostra, então, que 82% (9/11) dos receptores susceptíveis à HVC desenvolveram a doença quando transfundidos com unidades anti-HCV reagentes.

## DISCUSSÃO

Entre as 799 amostras de sangue dos candidatos a doadores aqui analisados, encontramos prevalência para o anti-HBc e para o anti-HCV de respectivamente 9,0 e 2,1%. Estas prevalências apresentam-se com valores próximos da observada na população geral de doadores voluntários do Hemocentro-UNICAMP que é de 11% para o anti-HBc e de 2,6% para o anti-HCV<sup>(13)</sup>.

Também a co-positividade anti-HBc/anti-HBs de 82,8%, indicativa de infecção prévia pelo VHB, apresenta-se nesta sub-população próxima dos 81,9% encontrados na população geral de doadores do Hemocentro-Campinas<sup>(11,13)</sup>. Este valor também aproxima-se dos cerca de 80% observado em Ribeirão Preto<sup>(9)</sup>, dos 77% observados nos EUA<sup>(21,29)</sup> e dos 82,15% encontrado na Espanha<sup>(18)</sup>.

Pela análise da tabela 2, nota-se que as unidades transfusionais anti-HBc reagentes submetem os receptores a um risco 4,5 vezes maior de adquirirem a hepatite por vírus C. É possível, também, estimar-se a eficácia potencial da triagem de doadores de sangue com o anti-HBc para reduzir a incidência de HVC nos receptores. Notamos que, se 12 dos 16 casos de HVC foram devidos à transfusão de unidades anti-HBc positivas, a introdução deste teste em triagens de bancos de sangue, com a consequente rejeição de doadores anti-HBc positivos, preveniria 12 (75%) dos casos de HVC. Porém, 6% dos receptores de unidades anti-HBc negativas também apresentaram HVC, o que faz supor que entre os 44 receptores anti-HBc positivos, cerca de 3 iriam adquirir HVC independentemente do fato de terem recebido transfusões anti-HBc positivas. Teríamos, então, 9 casos de HVC que poderiam ser prevenidos pela triagem sorológica com

o anti HBc, e isto nos daria uma eficácia corrigida máxima de 56,3% (9 em 16). Portanto, cerca de 56% dos casos de HVC nos receptores seriam prevenidos pela pesquisa sistemática do anti-HBc, e pelo consequente descarte das unidades positivas. Estes dados justificam, a nosso ver, a introdução do teste para a pesquisa do anti-HBc nas triagens sorológicas dos serviços hemoterápicos. Em outros estudos realizados, notou-se que a pesquisa do anti-HBc, como triagem para os doadores, reduziria a incidência de HNANB pós-transfusionais em 50% na Austrália<sup>(8)</sup>, em 43% nos EUA<sup>(21)</sup> e em 42% na Alemanha Ocidental<sup>(31)</sup>, porém, seria incapaz de prevenir a ocorrência de HNANB pós-transfusionais em outros países como: a Holanda<sup>(19)</sup>, a França<sup>(6)</sup>, a Espanha<sup>(18)</sup>, o Japão<sup>(25)</sup> e a Noruega<sup>(14)</sup>.

Outro benefício que a realização da pesquisa sistemática do anti-HBc, nas triagens sorológicas dos bancos de sangue traria, seria a detecção de potenciais transmissores do VHB, representados pelos indivíduos HBsAg negativos/anti-HBc positivos. Estes doadores, na verdade, possuiriam baixos níveis de HBsAg circulantes, os quais estariam abaixo dos limites de detectabilidade dos testes correntes (RIE e ELISA)<sup>(15)</sup>. Esta possibilidade foi sugerida anteriormente, quando se observou que doadores anti-HBc positivos/HBsAg negativos poderiam transmitir a HVB a receptores, desde que fossem portadores de altos títulos de positividade para o anti-HBc<sup>(8,16,17,19,21,27)</sup>. Por isso, alguns autores preconizam o uso rotineiro do teste para a pesquisa do anti-HBc na triagem dos doadores de sangue dos EUA, não somente como marcador indireto, para a HNANB, mas, também instrumento útil para eliminar os raros casos de HPT causados pelo VHB<sup>(15)</sup>.

Analisados por estes aspectos, pelos dados por nós encontrados, e pelo observado por outros autores<sup>(8,21,24,29,30,31,33,34)</sup>, consideramos que o anti-HBc pode ser utilizado como teste obrigatório nas triagens sorológicas dos bancos de sangue brasileiros, para prevenção das HPT associadas ao VHC e ao VHB.

Dois outros pontos, no entanto, devem ser considerados. O primeiro seria relativo ao número de unidades transfusionais que seriam descartadas, pelos bancos de sangue, com a triagem pelo anti-HBc. A segunda indagação, se refere à conveniência da realização obrigatória da pesquisa do anti HBc em triagens sorológicas de doadores, quando se sabe que já existe disponível, neste momento, o teste sorológico para a pesquisa do anti-HCV.

Em Campinas, a prevalência do padrão imunológico anti-HBc positivo/HBsAg negativo, em doadores de sangue, se situa ao redor de 10%<sup>(11,12)</sup>. Uma perda de cerca de 10% das doações é algo bastante considerável. Nos EUA, a introdução do teste para a pesquisa do anti-HBc e das dosagens de ALT, em triagens de doadores de sangue, para prevenção do HNANB pós-transfusionais, descartariam conjuntamente 8% das unidades. Como o anti-HBc era positivo em 5,2%, alguns autores recomendaram a triagem dos doadores baseada apenas nas dosagens plasmáticas de ALT, para evitar-se um maior descarte de unidades transfusionais<sup>(29)</sup>. Na Alemanha Ocidental, mesmo com uma perda de 4,2% das unidades de sangue doadas, recomendou-se a realização rotineira da pesquisa do anti-HBc nos bancos de sangue, para prevenir-se a ocorrência de HNANB pós-transfusionais<sup>(31)</sup>.

É claro que na Holanda, França e Noruega onde existem baixas prevalências para o anti-HBc entre doadores de sangue, e pela não observância de associação causal, entre a presença do anti-HBc nas unidades transfusionais e desenvolvimento de HNANB pelos receptores, foi descartada a triagem rotineira com o anti HBc<sup>(6,14,19)</sup>. Consideramos inclusive que, nestes estudos, a própria baixa prevalência do anti-HBc, entre os doadores, possa ter influenciado os resultados, pois, um grande número de receptores deveria ter sido seguido, para que a associação entre transfusão de unidades anti-HBc positivas e desenvolvimento de HNANB nos receptores fosse descartada. Já no Japão e Espanha, onde o anti-HBc exibe prevalências populacionais altas, de respectivamente 9,7<sup>(25)</sup> e 17,3%<sup>(18)</sup>, a não observação da associação entre o anti-HBc e HVC pode, por hipótese, ser devida a fenômenos geográficos, raciais ou sociais, relativos à distribuição populacional do VHC.

Cabe agora analisar o papel do anti-HCV no tocante aos nossos receptores e doadores aqui estudados. Como se nota (tabela 3), a presença do anti-HCV, nas unidades transfusionais, submeteu os receptores a um risco 29 vezes maior de desenvolverem HVC, quando comparado ao risco de aquisição desta hepatite pelos receptores de transfusões anti-HCV negativas. A introdução do teste para a pesquisa do anti-HCV, na triagem sorológica destes doadores, teria, portanto, um grande impacto na prevenção da transmissão de HVC aos receptores de transfusões. Como observamos (ta-

bela 3), 9 dos 11 casos de HVC nos receptores ocorreram no grupo que recebeu pelo menos uma unidade anti-HCV positiva. A rejeição dos doadores anti-HCV positivos preveniria, portanto, 9 (82%) dos 11 casos de HVC. Ocorre, porém, que 2,4% dos receptores de unidades anti HCV negativas também desenvolveram HVC. Isto reduziria para 8,7 o número de casos de HVC diretamente relacionados a transfusões com unidades anti-HCV positivas. Assim, baixariamos para 79% (8,7/11) o percentual de casos de HVC que poderiam ser prevenidos pela introdução do anti-HCV na triagem sorológica dos nossos doadores de sangue.

Existe um altíssimo potencial de transmissão do VHC pelos doadores anti-HCV reagentes, pois, 82% dos receptores susceptíveis (anti-HCV negativos antes da transfusão) desenvolveram HVC, ao receberem pelo menos uma unidade anti-HCV positiva (tabela 4). Outros autores, nos EUA, estudaram receptores de transfusões, com HNANB pós-transfusionais e observaram que 90% deles haviam recebido pelo menos uma unidade anti-HCV positiva<sup>(22)</sup>. Similarmente, também, ALTER et al.<sup>(5)</sup>, nos EUA, e ESTEBAN et al.<sup>(10)</sup>, na Espanha relataram que 88% dos seus receptores, com HVC pós-transfusionais, haviam sido transfundidos com pelo menos uma unidade anti-HCV positiva.

Como podemos notar (tabela 3), ocorreram 2 casos de HVC entre os receptores transfundidos com unidades anti-HCV negativas. O primeiro caso foi de um receptor (nº41) que havia recebido 49 unidades transfusionais anti-HCV negativas, tendo apenas uma destas sido reagente para o anti-HBc. É praticamente impossível afirmar-se que este receptor não desenvolveria HVC se esta unidade anti HBc positiva fosse descartada. O outro receptor (nº 64) que desenvolveu HVC, havia recebido 9 unidades anti-HCV negativas, sendo todas, também, negativas para a presença do anti-HBc. Sem dúvida, mesmo que fossem pesquisados os anticorpos anti-HBc e anti-HCV, nas unidades transfundidas a este receptor, o mesmo teria desenvolvido HVC pós-transfusional.

Se o anti-HBc fosse pesquisado nos doadores do Hemocentro-Campinas, e se fossem descartadas todas as unidades reagentes para este anticorpo, seriam prevenidos 56,3% dos casos de HVC, neste estudo. Este valor é menor que os 79% de prevenção que se associa à pesquisa do anti-HCV. Por

outro lado, com o anti-HBc seriam descartadas 9% das unidades doadas, quantidade esta 4,3 vezes maior que a perda de 2,1% de doações associada à introdução do teste para a pesquisa do anti-HCV na triagem dos doadores. Pelo exposto, nota-se que a pesquisa dos dois anticorpos (anti-HBc e anti-HCV), entre os doadores de sangue, produziria uma diminuição substancial na transmissão de HVC aos receptores, porém, esta não seria totalmente bloqueada. Acreditamos que o surgimento de quadros de HVC, após transfusão de unidades anti-HCV negativas, possa ser devido a um baixo nível circulante de antígenos do VHC, que seria incapaz de produzir a resposta imunológica anti-HCV. Outras explicações, para este fato, seriam pela ocorrência de janela imunológica (como acontece na HVB) nos doadores anti-HCV negativos, ou pela incapacidade do teste de 1ª geração para a pesquisa do anti-HCV, atualmente utilizado, de detectar baixos níveis de anticorpos, principalmente nas fases agudas da doença. Este problema somente será superado com o desenvolvimento de novos e melhores testes sorológicos que os atualmente utilizados.

Outra observação interessante é que 44,4% dos doadores anti-HCV positivos, também, foram anti-HBc positivos. Todos estes doadores apresentaram o perfil anti-HBc positivo/anti-HBs positivo, estando, portanto, classificados como indivíduos que já tiveram HVB. Este dado, faz supor que estas hepatites acometem, simultânea ou sequencialmente, esta mesma população de doadoras brasileiras. Este alto "overlapping" pode explicar porque observamos a existência de maior risco para a ocorrência de HVC entre os receptores de unidades transfusionais reagentes para o anti-HBc.

De acordo com nossas observações, entendemos que os testes para as pesquisas do anti-HBc e do anti-HCV devem ser conjuntamente introduzidos na triagem sorológica dos vários serviços hemoterápicos brasileiros. Estes testes poderiam prevenir 79% dos casos de HVC (anti-HCV) e, possivelmente, a ocorrência de casos esporádicos de HVB pós-transfusionais (anti-HBc). O anti-HBc pode ser útil, também, como marcador indireto do VHC nos indivíduos portadores do vírus e que não são diagnosticados pelos testes comumente empregados, para tal, nos serviços hemoterápicos. A perda substancial de doações (10,4%), que a adoção desta medida traria, deve, a nosso ver, ser compensada por uma maior captação de

doadores, e não por um maior risco transfusional aos receptores.

## SUMMARY

**Post-transfusional hepatitis in the city of Campinas, SP, Brazil.**

**II-Presence of anti-HBc and anti-HCV antibodies in blood donors and occurrence of post-transfusional hepatitis C virus in recipients of blood or derivates.**

We have analysed anti-HBc and anti-HCV antibodies in serum samples from 799 donors which had their blood or derivates transfused to 111 recipients. Anti-HBc and anti-HCV were reactive in respectively 9 and 2.1% of the donors tested.

We have observed that among the 111 recipients, 44 had received at least one positive anti-HBc unit and 67 had been transfused only with negative anti-HBc, units. The risk of developing hepatitis C virus was 4.5 times higher for the recipients who received at least one positive anti-HBc unit. If the test for anti-HBc had been made for the blood donors in the serological screening, about 56% of the HCV cases in the recipients could have been avoided.

The population of recipients who received at least one reacting unit of anti-HCV, presented a risk 29 times higher of developing this hepatitis, as compared to the transfused recipients with all anti-HCV negative units. Testing blood from donors for anti-HCV would avoid 79% of the post-transfusional HCV cases.

Brazilian candidates to blood donors seem to be carriers either simultaneously or sequentially to hepatitis virus B and C, since 44.4% of the positive anti-HCV were also positive for anti-HBc.

Testing for anti-HBc and anti-HCV in blood screening must be indicated in order to prevent post-transfusional hepatitis transmission in our community.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos às enfermeiras Maria Sílvia Kroll Lazarini e Cláudia Maria Wolf, pela preciosa ajuda no seguimento dos doentes e à bióloga Giane Cristina Zen, pela realização dos testes sorológicos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AACH, R.D.; SZMUNESS, W.; MOSLEY, J.W.; HOLLINGER, F.B.; KAHN, R.A.; STEVENS, C.E.; EDWARDS V.M. & WERCH, J. - Serum alanine aminotransferase of donors in relation to the risk of non-A, non-B hepatitis in recipients. *New Engl. J. Med.* 304: 989-994, 1981.
2. ALTER, H.J.; HOLLAND, P.V.; PURCELL, R.H.; LANDER, J.J.; FEINSTONE, S. M.; MORROW, A.G. & SCHMIDT, P.J. - Posttransfusion hepatitis after exclusion of commercial and hepatitis-B antigen-positive donors. *Ann. Intern. Med.*, 77: 691-699, 1972.
3. ALTER, H.J.; PURCELL, R.H.; HOLLAND, P.V.; ALLING, D.W. & KOZIOL, D. E. - Donors transaminase and recipient hepatitis. Impact on blood transfusion services. *J. Amer. med. Ass.*, 246: 630-634, 1981.
4. ALTER, H.J.; PURCELL, R.H.; HOLLAND, P.V.; FEINSTONE, S.M.; MORROW, A.G. & MORITSUGU, Y. - Clinical and serological analysis of transfusion-associated hepatitis. *Lancet*, 2: 838-841, 1975.
5. ALTER, H.J.; PURCELL, R.H.; SHIH, J.W.; MELPOLDER, J.C.; HOUGHTON, M.; CHOO, Q.L. & KUO, G. - Detection of antibody to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic non-A, non-B hepatitis. *New Engl. J. Med.*, 321: 1494-1500, 1989.
6. AYMARD, J. P.; JANOT, C.; GAYET, S.; BUILLEMIN, C.; CANTON, P.; GAUCHER, P. & STREIFF, F. - Post-transfusion non-A, non-B hepatitis after cardiac surgery. *Vox Sang. (Basel)*, 51: 236-238, 1986.
7. CHOO, Q.L.; KUO, G.; WEINER, A.J.; OVERBY, L.R.; BRADLEY, D.W. & HOUGHTON, M. - Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*, 244: 359-362, 1989.
8. COSSART, Y.E.; KIRSH, S. & ISMAY, S.L. - Post-transfusion hepatitis in Australia. Report of the Australian Red Cross study. *Lancet*, 1: 208-213, 1982.
9. DE SANTIS, G.C.; PRADO, B.P. A., Jr; SAVAIA, C.G.; COVAS, D.T.; SIMÕES, B.P. & BOTURÃO NETO, E. - Prevalência de marcadores para hepatite B em amostra de doadores positivos para o anti-HBc. In: CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEMATOLOGIA, 19, Campinas, 1990. Anais. p.24.
10. ESTEBAN, J.I.; GONZÁLEZ, A.; HERNÁNDEZ, J.M.; VILADOMIU, L.; SÁNCHEZ, C.; LÓPEZ-TALAVERA, J.C.; LUCEA, D.; MARTIN-VEGA, C.; VIDAL, X.; ESTEBAN, R. & GUARDIA, J. - Evaluation of antibodies to hepatitis C virus in a study of transfusion-associated hepatitis. *New Engl. J. Med.*, 323: 1107-1112, 1990.
11. GONÇALES Jr., F.L. - Estudo clínico-epidemiológico das hepatites pós-transfusionais. Papel dos principais marcadores sorológicos envolvidos na transmissão. Campinas, 1991. (Tese de Doutorado-Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas).
12. GONÇALES Jr., F.L.; BOCCATO, R.S.B.S.; GONÇALES, N.S.L.; SOUZA, C.A.; PELLEGRINO Jr., J. & MIGUEL, J.F.M. - Estudo da prevalência dos marcadores de hepatite B, especialmente o anti-HBc em 17084 doadores de sangue do Hemocentro do HC-UNICAMP. *Rev. Soc. bras. Med. trop.*, 22 (supl.): 179, 1989.
13. GONÇALES Jr., F.L.; PEDRO, R.J.; BOCCATTO, R.S.B.S.; PAPAORDANOU, P.M.O.; SOUZA, C.A.; PELLEGRINO Jr., J. & GONÇALES, N.S.L. - Prevalência dos marcadores sorológicos para os vírus das hepatites B e C, nos doadores de sangue do Hemocentro-UNICAMP. *Rev. Soc. bras. Med. trop.*, 25 (supl.): 19, 1992.
14. HETLAND, G.; SKAUG, K.; LARSEN, J.; MAELAND, A.; STROMME, J.H. & STORVOLD, G. - Prevalence of anti-HVC in Norwegian blood donors with anti-HBc or increased ALT levels. *Transfusion*, 30: 776-779, 1990.
15. HOOFNAGLE, J.H. - Editorials. Posttransfusion hepatitis B. *Transfusion*, 30: 384-386, 1990.
16. HOOFNAGLE, J.H.; GERETY, R.J.; NI, L.Y. & BARKER, L.F. - Antibody to hepatitis B core antigen. A sensitive indicator of hepatitis B virus replication. *New Engl. J. Med.*, 299: 1336-1340, 1974
17. HOOFNAGLE, J.H.; SEEFF, L.B.; BALES, Z.B.; ZIMMERMAN, H.J. & THE VETERANS ADMINISTRATION HEPATITIS COOPERATIVE STUDY GROUP - Type B hepatitis after transfusion with blood containing antibody to hepatitis B core antigen. *New Engl. J. Med.*, 298: 1379-1383, 1978.
18. HOYOS, M.; SARRIÓN, J.V.; PÉREZ-CASTELANOS, T.; PRIETO, M.; MARTY, M.L.; GARRIGUES, V. & BERENQUER, J. - Prospective assessment of donor blood screening for antibody to hepatitis B core antigen as a means of preventing posttransfusion non-A, non-B hepatitis. *Hepatology*, 9: 449-451, 1989.
19. KATCHAKI, J.N.; SIEM, T.H. & BROWER, R. - Non-B post-transfusion hepatitis with hepatitis B core antibodies in donor blood. *New Engl. J. Med.*, 307: 628, 1982.
20. KNODELL, R.G.; CONRAD, M.E.; DIENSTAG, J.L. & BELL, C.J. - Etiological spectrum of post-transfusion hepatitis. *Gastroenterology*, 69: 1278-1285, 1975.
21. KOZIOL, D.D.; HOLLAND, P.V.; ALLING, D.W.; MELPOLDER, J.C.; SOLOMON, R.E.; PURCELL, R.H.; HUDSON, L.M.; SHOUP, F.J.; KRAKANER, H. & ALTER, H.J. - Antibody to hepatitis B core antigen as a paradoxical marker for non-A, non-B hepatitis agents in donated blood. *Ann. intern. Med.*, 104: 488-495, 1986.
22. KUO, G. CHOO, Q.L.; ALTER, H.J.; GITNICK, G.L.; REDEKER, A.G.; PURCELL, R.H.; MIYAMURA, T.; DIENSTAG, J.L.; ALTER, M.J.; STEVENS, C.E.; TEGT-MEIER, G.E.; BONINO, F.; COLOMBO, M.; LEE, W.S.; KUO, C.; BERGER, K.; SHUSTER, J.R.; OVERBY, L.R.; BRADLEY, D.W. & HOUGHTON, M. - An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science*, 244: 362-364, 1989.



GONÇALES JÚNIOR, F.L.; PEDRO, R. de J.; SILVA, L.J. da; BOCCATO, R.S.B.S. & GONÇALES, N.S.L. - Hepatites pós-transfusionais na cidade de Campinas, SP, Brasil. II. Presença dos anticorpos anti-HBc e anti-HCV em candidatos a doadores de sangue e ocorrência de hepatites pós-transfusionais pelo vírus C nos receptores de sangue ou derivados. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*, 35 (1): 63-71, 1993.

23. MAUSNER, J.S. & BAHN, A.K. - *Epidemiology. An introductory text*. Philadelphia W.B. Saunders, 1974.
24. MORRIS, E.M. - Paradoxical marker of non-A, non-B hepatitis (letter). *Ann. Intern. Med.*, 105: 294, 1986.
25. OHTO, H. & NINOMIYA, K. - Donor anti-HBc and ALT and non-A, non B hepatitis. *Transfusion*, 29: 277-278, 1989.
26. PRINCE, A.M.; BROTMAN, B.; GRADY, G.F.; KUHN, W.J.; HAZZI, C.; LEVINE, R.W. & MILLIAN, S.J. - Long-incubation post-transfusion hepatitis without serological evidence of exposure to hepatitis-B virus. *Lancet*, 2:241-246, 1974.
27. RAKELA, J.; MOSLEY, J.W.; AACH, R.D.; GITNICK, G.L.; HOLLINGER, F.B.; STEVENS, C.E. & SZMUNESS, W. - Viral hepatitis after transfusion with blood containing antibody to hepatitis B core antigen. *Gastroenterology*, 78:1318, 1980.
28. ROBINSON, W.S. - The enigma of non-A, non-B hepatitis. *J. Infect. Dis.*, 145: 387-395, 1982.
29. STEVENS, C.E.; AACH, R.D.; HOLLINGER, B.; MOSLEY, J.W.; SZMUNESS, W.; KAHN, R.; WERCH, J. & EDWARDS, V. - Hepatitis B virus antibody in blood donors and the occurrence of non-A, non-B hepatitis in transfusion recipients. An analysis of the Transfusion-Transmitted Viruses Study. *Ann. Intern. Med.*, 101: 733-738, 1984.
30. STEVENS, C.E. & THE TRANSFUSION-TRANSMITTED VIRUSES STUDY GROUP - Antibody to hepatitis B core antigen in donor blood and the risk of non-A, non-B hepatitis in recipients. *Transfusion*, 21: 607, 1981.
31. SUGG, U.; SCHENZLE, D. & HESS, G. - Antibodies to hepatitis B core antigen in blood donors screened for alanine aminotransferase level and hepatitis non-A, non-B in recipients. *Transfusion*, 28: 386-388, 1988.
32. TABOR, E.; HOOFNAGLE, J.H.; SMALLWOOD, L.A.; DRUCKER, J.A.; PINEDA-TAMONDONG, G.C.; NI, L.Y.; GREENWALT, T.J.; BARKER, L.F. & GERETY, R.J. - Studies of donors who transmit posttransfusion hepatitis. *Transfusion*, 19: 725-731, 1979.
33. VYAS, G.N. & BLUM, H.E. - Non-B post-transfusion hepatitis with hepatitis B core antibodies in donor blood (second letter). *New Engl. J. Med.*, 307: 628-629, 1982.
34. VYAS, G.N. & PERKINS, H.A. - Non-B post-transfusion hepatitis associated with hepatitis B core antibodies in donor blood. *New Engl. J. Med.*, 306: 749-750, 1982.

Recebido para publicação em 6/4/1992  
Aceito para publicação em 12/11/1992