

## HEPATITES PÓS-TRANSFUSIONAIS NA CIDADE DE CAMPINAS, SP, BRASIL. I. INCIDÊNCIA, AGENTES ETIOLÓGICOS E ASPECTOS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICOS DA HEPATITE POR VÍRUS C

Fernando Lopes GONÇALES JÚNIOR(1), Rogério de Jesus PEDRO(1), Luiz Jacintho da SILVA(1),  
Raquel Silveira Bello Stucchi BOCCATO (1), Marcelo Carvalho RAMOS(1) & Nelva Sellan Lopes GONÇALES(2)

### RESUMO

Seguimos ambulatorialmente, por no mínimo 180 dias, 111 receptores de transfusões, para avaliarmos a ocorrência de hepatites pós-transfusionais e os agentes etiológicos envolvidos com esta doença, na cidade de Campinas, Estado de São Paulo, Brasil. No final diagnosticamos esta hepatite em 18 (16,2%) receptores. Destes, tivemos 16 (89%) casos devido ao vírus da hepatite C, 1(5,5%) causado pelo vírus da hepatite B e 1 (5,5%) caso restante, sem etiologia determinada, 15 meses após a transfusão. O período de incubação da hepatite por vírus C (HVC) foi de 71 dias, em média; e 23% dos indivíduos com esta hepatite permaneceram com aumento de AST/ALT por mais de 6 meses. Observou-se soroconversão tardia para o anti-HCV em 71,4% dos receptores, que ocorreu, em média, 135 dias após a transfusão. Uma dosagem de ALT e uma pesquisa do anti-HCV, aos 3 e 6 meses, após a transfusão, diagnosticariam, respectivamente, 71 e 93% dos casos que desenvolveram HVC pós-transfusionais.

**UNITERMOS:** Hepatite por virus C; Anti-HCV; Hepatites pós-transfusionais; Hepatite não-A, não-B; Hepatite B.

### INTRODUÇÃO

Com a descoberta do antígeno Austrália<sup>(7)</sup> e com sua consequente introdução nas triagens sorológicas dos doadores de sangue<sup>(8)</sup>, observamos de 1972 a 1974, um decréscimo no número de casos de hepatites pós-transfusionais (HPT), principalmente as causadas pelo vírus da hepatite B (VHB)<sup>(20)</sup>. Na verdade, em 1974, já se notava que 70-89% das HPT eram causadas pelo vírus da hepatite não-A, não-B (VHNANB)<sup>(2, 21, 26)</sup>, chegando este vírus, no final dos anos setenta e início da década de oitenta, a ser o responsável por 90-95% dos casos de HPT nos EUA<sup>(30,34)</sup>.

Nos últimos anos, dada a inexistência de marcadores específicos da infecção pelo VHNANB, propôs-se a utilização das dosagens da alanina aminotransferase ALT<sup>(1,3)</sup> e a pesquisa do anti-HBc<sup>(22,31,32,35)</sup>, nos doadores, como marcadores indiretos de infecção pelo VHNANB. Somente em 1989, com a caracterização do vírus da hepatite C

(VHC)<sup>(9)</sup> e com o desenvolvimento dos testes sorológicos específicos para a pesquisa do anti-HCV<sup>(23)</sup>, tornou-se possível avaliar a real participação do VHC na etiologia das HPT.

Neste estudo pesquisamos a incidência e os agentes etiológicos das HPT no nosso meio e os principais eventos clínicos e laboratoriais associados à HVC em receptores de sangue brasileiros.

### CASUÍSTICA E MÉTODOS

De abril de 1989 a dezembro de 1990 seguimos ambulatorialmente, por no mínimo 180 dias, receptores de sangue do Hospital das Clínicas e do Centro de Atenção à Saúde da Mulher, ambos hospitais da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). A participação dos indivíduos foi voluntária, tendo sido inicialmente contactados 330 receptores internados nos dois hospitais. Destes, 245 compareceram à primeira consulta ambu-

(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.

latorial, dos quais 134 foram excluídos pelos critérios clínico-epidemiológicos estabelecidos ou por faltarem às consultas posteriores. Completamos o seguimento ambulatorial em 111 receptores que haviam recebido 799 unidades transfusionais. A idade dos receptores variou de 15 a 71 anos, sendo 46 do sexo masculino e 65 do sexo feminino.

### Procedimentos e Seguimento Ambulatorial

De todos os receptores foi obtida uma amostra de sangue pré-transfusional (em alguns casos, foi coletada até 15 dias após a transfusão). Esta amostra foi denominada amostra zero (AO), e nela foram pesquisados o HBsAg, o anti-HBc e o anti-HBs e dosadas as enzimas: aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT). Estes mesmos exames foram realizados nas demais amostras coletadas nas diversas consultas ambulatoriais. Ao final, tivemos a amostra pré-transfusional (AO) e as amostras ambulatoriais denominadas A1, A2, A3, A4 e A5, coletadas respectivamente, ao redor de 30, 60, 90, 120 e 180 dias, após a transfusão ter sido realizada. No último trimestre de 1990, foi possível pesquisar o anti-HCV, nas amostras ambulatoriais dos receptores de sangue, que estavam estocadas em "Freezers" à -20° Celsius. Nas amostras dos receptores que desenvolveram HPT sem soroconversão para o VHB ou VHC, pesquisamos, também, a presença dos anticorpos para o vírus da hepatite A (VHA) e para o citomegalovírus (CMV).

### Exames Laboratoriais

As pesquisas do HBsAg ("AUSZYME MONOCLONAL", ABBOTT), do anti HBc ("CORZYME", ABBOTT), do anti-HBs ("AUSAB", ABBOTT) e do anti-HCV ("anti-HCV", ABBOTT), foram feitas pelo método de ELISA, no Laboratório de Sorologia do Hemocentro. As pesquisas do anti-VHA total ("HAVAB-EIA", ABBOTT), da IgM anti-VHA ("HÀVAB-EIA", ABBOTT), da IgG anti-CMV ("ETI-CYTOK-G", SORIN) e da IgM anti-CMV ("ETI-CYTOK-M reverse", SORIN) foram realizados no Laboratório Central do Hospital das Clínicas da UNICAMP (HC-UNICAMP), também pelo método de ELISA. As dosagens de AST e ALT, foram realizadas no Laboratório Central do HC-UNICAMP, através de aparelho de automação ("COBAS-MIRA", ROCHE).

Todos os exames laboratoriais seguiram as es-

pecificações dos fabricantes dos "kits" e equipamentos empregados. Os exames sorológicos foram realizados com controles positivos e negativos em todas as baterias de testes, e todas as amostras reagentes ou inconclusivas foram retestadas em duplicata, para confirmação dos resultados.

### Crítérios de Inclusão e Exclusão

Foram incluídos na casuística, todos os receptores que compareceram à primeira consulta ambulatorial agendada, e excluídos, os faltantes a esta ou às consultas posteriores. Excluímos, também, os transfundidos nos últimos 6 meses, os portadores de hepatopatias, os alcoólatras com ALT maiores que 22 UI/l na AO e todos os receptores que apresentaram dosagens de ALT excedendo 44 UI/l nesta amostra. Foram excluídos, ainda, os receptores nos quais se desconhecia o valor da dosagem de ALT na AO, a menos que este valor fosse menor que 22 UI/l na A1, e aqueles, que por faltarem, tiveram um intervalo maior que 45 dias entre duas amostras intermediárias de ALT. Os receptores reagentes para o HBsAg na AO também foram excluídos.

### Crítério Diagnóstico de HPT

Foram diagnosticados 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 seguinte, mantivessem 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 para o VHC, durante o seguimento, desde que se mantivessem reagentes para estes vírus, nas amostras subsequentes.

## RESULTADOS

Na figura 1, estão distribuídos os 111 receptores que completaram o estudo prospectivo, de acordo com o maior nível de ALT observado nas amostras sequenciais e a soroconversão para o VHB ou VHC. Pelos critérios diagnósticos estabelecidos, 18 receptores desenvolveram HPT, revelando uma incidência de 16,2% desta hepatite, entre os 111 doadores estudados. Destes 18 receptores com HPT, 16 (89%) soroconverteram para o VHC, 1 (5,5%) soroconverteu para o VHB e 1

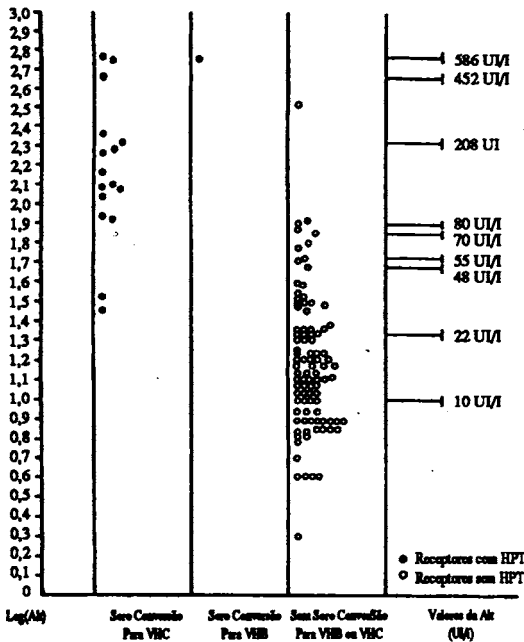


Fig. 1 - Distribuição dos receptores de acordo com o maior nível de ALT observado nas amostras mensais e soro conversão para VHB ou VHC.

(5,5%), que não apresentou soroconversão para o VHB ou VHC, apresentou em todas as amostras, sorologias positivas para o VHA e para o CMV, às

custas de IgG, com as dosagens de IgM constantemente negativas. Observa-se, ainda, que alguns receptores apresentaram apenas uma dosagem de ALT excedendo 70UI/l, porém, não mantiveram elevações desta enzima nas dosagens posteriores, não sendo, portanto, diagnosticados com casos de HPT.

Na tabela 1, relacionamos os 18 receptores que desenvolveram HPT segundo os critérios estabelecidos. Observa-se, que 11 foram do sexo masculino e 7 do feminino, com idades variando de 16-61 anos e que apenas 4 (22,2%) desenvolveram icterícia no seguimento.

Na tabela 2, listamos os 16 receptores que preencheram os critérios diagnósticos de HVC. Como se nota, 14 (87,5%) apresentaram elevações de ALT e soroconversão mantida para o anti-HCV. Outros 2 (12,5%) receptores (nº 37 e 95) não apresentaram elevações enzimáticas, porém, tiveram soroconversão documentada para o anti-HCV, aos 61 (receptor nº 37) e 163 dias (receptor nº 95), após as transfusões e permaneceram reagentes para este anticorpo nas amostras subsequentes. O receptor nº 36 apresentou, a partir da A5 níveis de ALT elevados em comparação às amostras anteriores, o que nos levou a segui-lo por mais de 180 dias, tendo soroconvertido para o anti-HCV, 352 dias

Tabela 1

Receptores que desenvolveram HPT de acordo os critérios de elevações de aminotransaminases e de soroconversão para o VHB ou VHC

Receptor Nº	Idade (anos)	Sexo	Desenvolvimento de icterícias	Elevação de ALT	Soroconversão	
					VHB	VHC
14	47	M	Não	Sim	(-)	(+)
15	61	F	Não	Sim	(-)	(+)
23	32	M	Não	Sim	(-)	(+)
36	52	M	Não	Sim	(-)	(+)
37	41	M	Não	Não	(-)	(+)
41	41	F	Não	Sim	(-)	(+)
50	19	F	Não	Sim	(-)	(-)
60	17	M	Sim	Sim	(-)	(+)
63	60	M	Não	Sim	(-)	(+)
64	60	F	Não	Sim	(-)	(+)
66	45	M	Sim	Sim	(-)	(+)
69	31	F	Não	Sim	(-)	(+)
71	16	M	Sim	Sim	(+)	(-)
95	22	M	Não	Não	(-)	(+)
97	30	F	Não	Sim	(-)	(+)
99	51	M	Sim	Sim	(-)	(+)
110	45	F	Não	Sim	(-)	(+)
111	52	M	Não	Sim	(-)	(+)

Tabela 2  
Evolução Laboratorial dos Receptores com Hepatite por Virus C e Intervalo de Tempo entre os Vários Eventos.

Receptores	Níveis ALT detectados nas várias amostras										Intervalo de Tempo Observado Entre			
	N	AO	A1	A2	A3	A4	A5	A6	A7	An*	transfusão e aumento de ALT (> que 70 UI/l) (dias)	normalização dos níveis de ALT (dias)	transfusão/ soroc conversão para o VHC (dias)	maior valor ALT/ soroc conversão para o VHC (dias)
14	12	64	120	71	24	21	17	16	-	-	69	63	132	63
15	03	07	11	108	54	09	06	07	04	04	92	91	183	91
23	11	04	13	149	36	09	10	-	-	-	116	56	116	Concomitantes
36	26	18	18	22	40	50	38	80	88	88	352	(a)	352	Concomitantes
37	04	08	28	15	15	10	-	-	-	-	(b)	(b)	61	(b)
41	13	20	112	51	126	106	95	92	69	69	73	(a)	73	Concomitantes
60	25	20	414	586	16	02	-	-	-	-	66	62	128	62
63	14	79	235	178	165	188	131	02	-	-	30	203	100	70**
64	13	185	28	08	12	16	06	08	-	-	47	70	166	119
66	12	194	116	06	26	05	05	-	-	-	33	56	124	91
69	05	54	12	177	208	186	17	166	85	85	93	(a)	121	28
95	05	08	10	30	22	32	16	-	-	-	(b)	(b)	163	(b)
97	04	14	119	29	46	09	06	-	-	-	83	91	118	35
99	09	18	452	168	12	15	-	-	-	-	63	42	140	77
110	06	13	577	136	03	15	-	-	-	-	65	56	100	35
111	04	11	-	50	09	85	-	-	-	-	86***	(c)	86	Concomitantes

(\*) An = Última amostra obtida durante o seguimento, variando seu tempo caso a caso.

(a) Permanece maior que 22 UI/l.

(b) Não apresentou elevação de ALP durante o seguimento ambulatorial.

(c) Abandonou o seguimento ambulatorial.

(\*\*) Medido na amostra 2.

(\*\*\*) Medido na amostra 3.

após a transfusão.

Em relação aos intervalos entre os vários eventos assinalados na tabela 2, observamos: a) que o tempo decorrido entre a transfusão e o aumento de ALT, nos receptores, variou de 30 a 352 dias, com mediana de 71 dias; b) que 77% dos receptores normalizaram os níveis de ALT num espaço de tempo de 42 a 203 dias após o pico da enzima, com mediana de 63 dias; c) que 23% dos receptores não normalizaram os níveis de ALT até o término do seguimento (receptores números 36, 41 e 69); d) os receptores nº 36 e 41 permaneciam com ALT aumentada, decorridos 11 meses do pico de ALT e o receptor nº 69 permanecia com ALT aumentada na amostra An, colhida seis meses após a amostra A3; e) que o intervalo de tempo entre a transfusão e a soroconversão para o anti-HCV variou de 61 a 352 dias, tendo em média ocorrido após 135 dias; f) que houve concomitância entre o maior valor de ALT observado e soroconversão para o anti-HCV em somente 28,6% dos receptores, tendo ocorrido soroconversão tardia para o anti-HCV em 71,4% dos doentes; g) que intervalo de tempo observado nos casos de soroconversão tardia para o anti-HCV variou de 28 a 119 dias, contados a partir do maior valor de ALT observado, e ocorreu, em média, 67 dias após este pico.

## DISCUSSÃO

Nos estudos prospectivos com receptores de sangue é necessário estabelecermos com clareza os critérios diagnósticos de hepatites pós-transfusionais. De maneira geral, considera-se que desenvolveu HPT, todo receptor de sangue ou derivados, que apresente, 14 a 180 dias após a transfusão, um nível de ALT maior que 2,5 vezes o valor superior da normalidade do método. Além disto, a enzima deve apresentar-se com valores iguais ou superiores ao dobro do nível sanguíneo normal numa segunda dosagem realizada uma semana após a primeira<sup>(11,26)</sup>. Este critério com algumas variações tem sido empregado nos EUA<sup>(1,3)</sup>, na França<sup>(29)</sup> e na Itália<sup>(10)</sup>. Na Austrália, a segunda dosagem de ALT apenas deve exceder o valor normal do método<sup>(12)</sup>, e no Japão considera-se que o aumento de ALT deve persistir por 3 semanas, além de ser necessário, que em pelo menos uma dosagem, a enzima seja 5 vezes maior que o normal<sup>(25)</sup>. Na França, alguns autores estabeleceram que a ALT deveria exceder em 5 vezes o seu valor normal em 2 amostras consecutivas<sup>(6)</sup>.

Todos os critérios enumerados acima, com maior ou menor rigidez, têm prós e contras. Assim sendo, os critérios muito rígidos podem, através dos anos, não terem detectado aqueles casos de HPT com pequenas elevações de ALT, enquanto, critérios mais liberais podem ter rotulado com HPT, casos que na verdade não o eram. O nosso critério, é rígido no início, porém mais liberal no seguimento, quando consideramos que a segunda dosagem de ALT, realizada um mês após, deveria apenas exceder o nível normal de 22 UI/l. Além do critério bioquímico, ampliamos e melhor qualificamos os casos suspeitos de HPT, pois foi possível, diagnosticarmos estas hepatites, baseados também na ocorrência de viragens sorológicas para o VHC, através da pesquisa do anticorpo anti-HCV. Consideramos, pois, que aos critérios diagnósticos anteriores (apenas baseados nas transaminasemias dos receptores) devemos, a partir de agora, acrescentar a pesquisa sistemática do anti-HCV, tornando as dosagens de transaminases elevadas, quando analisadas individualmente, simplesmente indicadoras de possíveis casos de HPT.

Como se percebe na tabela 2, diagnosticamos como HVC, dois casos de receptores (números 37 e 95) que apenas soroconverteram para o anti-HCV sem terem preenchido os critérios diagnósticos baseados nos aumentos de ALT. Os referidos receptores, nas amostras posteriores, apresentaram-se persistentemente positivos para o anti-HCV. Estes dois casos não teriam sido detectados por quaisquer dos critérios referidos anteriormente. Os receptores que apresentaram aumento de ALT, sem soroconversão para o VHB ou para o VHC, e nos quais descartou-se as participações do VHA e do CMV, devem ser seguidos, por um longo período após a transfusão, buscando a detecção de viragens sorológicas tardias para o VHC. Isto ocorreu com o receptor número 36 que somente soroconverteu para o VHC, decorridos 352 dias da transfusão.

O receptor número 50 apresentou transaminasemias elevadas e não soroconverteu para o VHB ou VHC, tendo sido descartado, também, o acometimento pelo VHA e pelo CMV. Este indivíduo ainda continua em seguimento ambulatorial decorridos 15 meses da transfusão. Conforme o observado por nós no receptor número 36, e o relatado por outros autores<sup>(13,23)</sup>, deveremos segui-los por cerca de dois anos, buscando detectar soroconversão tardia para o VHC.

A incidência de 16,2% de HPT encontrada em Campinas, com larga predominância etiológica da hepatite por vírus C (89%), tem paralelos na literatura. Nos EUA, em 1974, a incidência de HPT era de 25%, com 71% dos casos sendo diagnosticados como HNANB e 29% causados pelo VHB<sup>(26)</sup>. Este padrão foi mudando progressivamente durante as décadas de setenta e oitenta, devido basicamente à utilização de doadores voluntários e à introdução obrigatória dos testes para a pesquisa do HBsAg nos bancos de sangue americanos. Em 1977, o VHB era responsável por somente 10% dos casos de HPT<sup>(11)</sup>, chegando em 1982, devido à introdução de testes sorológicos mais sensíveis para a pesquisa do HBsAg, a frequências de 5% de participação nas HPT, cabendo, agora, ao VHNANB a responsabilidade por 95 a 97% dos casos desta enfermidade<sup>(1,3)</sup>. Em 1986, a incidência de HPT em receptores americanos, era da ordem de 11%<sup>(22)</sup>.

Em outros países o mesmo ocorreu, com o VHNANB sendo, nos últimos anos, o maior agente etiológico das HPT. Na Austrália, a incidência observada destas hepatites foi de 2%, com 78 e 17% dos casos associados respectivamente ao VHNANB e ao VHB<sup>(12)</sup>. Na Europa a incidência de HPT varia de país para país, sendo de 4,7% na Holanda, com o VHB causando 16% dos casos e o VHNANB cerca de 73%<sup>(19)</sup>. Na Alemanha Ocidental, a incidência de HPT foi de 3,8%, com 6% dos casos devidos ao VHB e 94% causados pelo VHNANB<sup>(33)</sup>. Na França a incidência de HPT é de

7,8%, com 80% dos casos associados à HNANB<sup>(6)</sup>. Ainda na Europa, na região de Milão, Itália, encontrou-se incidência de HPT de 14%, com 96% dos casos diagnosticados como HNANB e 3% associados ao VHB<sup>(10)</sup>. A incidência de HPT na Espanha é de 11,6%, sendo 7,7% dos casos devidos ao VHB e 92,3% associados ao VHNANB<sup>(17)</sup>. No Japão, relatou-se incidência de HPT de 14,5%, a qual pode ser considerada alta<sup>(25)</sup>.

Entre as hepatites pós-transfusionais observadas em Campinas estão incluídos 2 receptores que apenas soroconverteram para o VHC, os quais foram considerados como casos de infecções por este vírus, pois mativeram esta soroconversão nas amostras subsequentes, o que possivelmente, afasta a ocorrência de falsa positividade do teste. Se estes receptores não fossem considerados como HPT, teríamos, então, uma incidência de 14,4%, que é muito próxima dos 14,5% no Japão<sup>(25)</sup> e dos 14% da Itália<sup>(10)</sup>.

O receptor número 71 apresentou uma evolução laboratorial interessante, com dois "picos" de transaminases (figura 2). A primeira elevação de ALT ocorreu 64 dias após a transfusão e não pode ser atribuída a infecções causadas pelo VHB, pelo VHA, pelo CMV ou pelo VHC, pois os exames sorológicos descartaram estas etiologias. A segunda elevação de ALT, ocorreu cerca de 180 dias após a transfusão e claramente foi causada pelo VHB, conforme a evolução sorológica observada

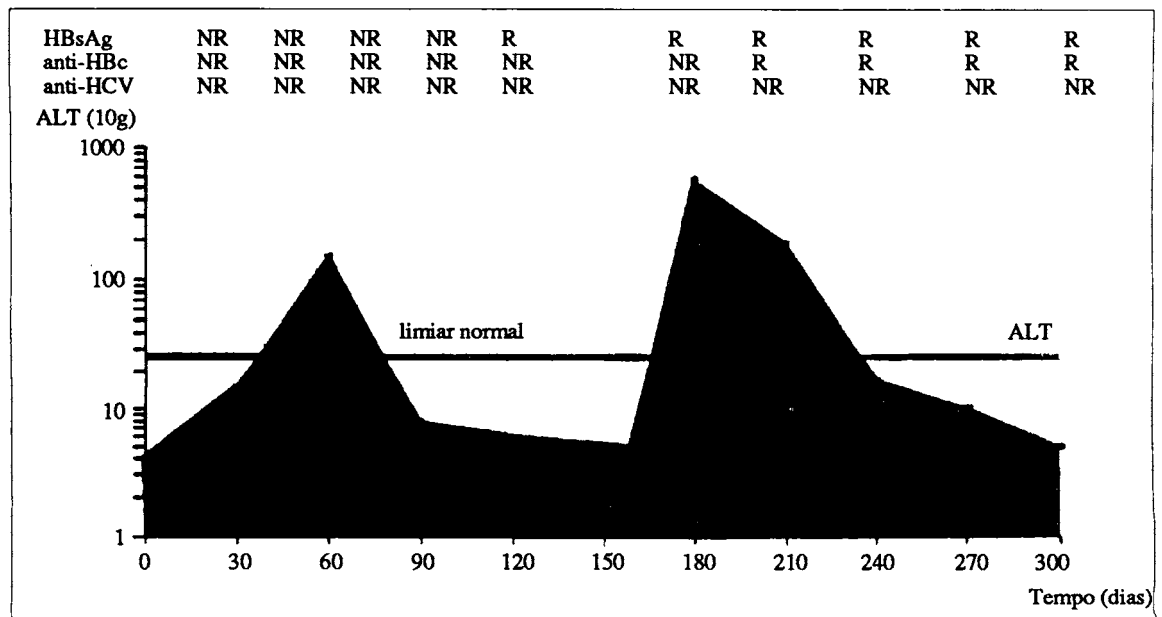


Fig. 2 - Evolução bioquímica e sorológica do receptor número 71

na figura 2. Cerca de dois meses após a segunda elevação de ALT, o receptor normalizou os níveis sanguíneos desta enzima que assim se mantiveram nas dosagens posteriores. Podemos especular, no entanto, que o primeiro aumento de ALT possa ter sido causado por outro vírus, como o VHC, pois a análise posterior, dos doadores associados a este caso, mostrou que ele havia recebido duas unidades anti-HBc reagentes em altos títulos, que sabidamente podem transmitir HVB<sup>(15, 16, 24, 28)</sup>, e uma unidade anti-HCV reagente. Não ocorreu viragem sorológica para o VHC até 300 dias após o episódio transfusional e, por isto, este receptor será acompanhado por mais um ano.

O período médio de incubação da HVC de 71 dias, observado em Campinas, foi maior que os 50 e 51 dias encontrados na Espanha<sup>(14)</sup> e EUA<sup>(4)</sup>. A normalização dos níveis de ALT, nos indivíduos com HVC, se deu em média 63 dias após o pico da enzima, próximo dos 57 e 51 dias, observados, respectivamente, nos EUA<sup>(4)</sup> e Espanha<sup>(14)</sup>.

Em Campinas, encontramos 89% de soroconversão para o VHC entre os receptores com HPT. Nos EUA, ALTER et al.<sup>(4)</sup> observaram 60 e 100% de soroconversão para o VHC em casos de HNANB pós-transfusionais agudas e crônicas. No Japão, 92% dos casos crônicos de HNANB pós-transfusionais soroconverteram para o VHC<sup>(18)</sup>, tendo o mesmo ocorrido com 88% dos receptores com HNANB pós-transfusionais na Espanha<sup>(14)</sup>, onde também, foram observados dois receptores de sangue, que apenas desenvolveram infecção pelo VHC.

O diagnóstico de infecção pelo VHC, baseado na positividade dos testes de 1ª geração como o ELISA, merece ser interpretado à luz dos resultados observados em recentes estudos<sup>(5, 27)</sup>. Assim, o teste para o anti-HCV, por ELISA, tem alto valor preditivo, quando é aplicado no "screening" de populações com alto risco de infecção pelo VHC, como ocorre, por exemplo, com hemofílicos politransfundidos<sup>(27)</sup>. Este valor preditivo é baixo quando o 'screening' é realizado em populações de baixo risco de infecção pelo VHC, como é o caso dos doadores de sangue<sup>(5, 27)</sup>.

Entre receptores de transfusões que desenvolvem HPT com soroconversão para o anti-HCV, pelo ELISA, durante seguimento prospectivo, encontrou-se 100% concomitantemente reagentes para o VHC, quando se utiliza o teste imunológico recombinante (RIBA) como exame complemen-

tar<sup>(5)</sup>. Esta porcentagem de confirmação pelo RIBA, foi, também, observada entre os doadores que haviam sido implicados na transmissão destas hepatites<sup>(5)</sup>. Entre receptores anti-HCV positivos, por ELISA, e que não desenvolveram HPT e nos doadores anti-HCV reagentes, não implicados em transmissão de hepatites, apenas 33% se mostraram RIBA reagentes<sup>(5)</sup>. Pelo exposto, consideramos pertinente o diagnóstico de HVC nos receptores de transfusões que soroconverterem para anti-HCV (ELISA) durante seguimentos prospectivos, desde que, esta soroconversão se mantenha em pesquisas periódicas posteriores.

O tempo médio, entre transfusão e soroconversão para o anti-HCV, foi de 135 dias em Campinas, de 154 dias nos EUA<sup>(4)</sup> e variou de 101 a 132 dias na Espanha<sup>(14)</sup>. A soroconversão para o anti-HCV ocorreu, nos nossos pacientes, em média, 67 dias após o pico de ALT, intervalo este, um pouco menor que o de 85 dias observado nos EUA<sup>(4)</sup>.

A observação de soroconversão tardia para o anti-HCV, pode ser explicada por uma baixa estimulação do sistema imune nos casos agudos, diferentemente dos casos crônicos, onde a infecção prolongada produziria estimulação constante<sup>(23)</sup>. Esta demora para a soroconversão, também poderia ocorrer, pela incapacidade relativa dos testes sorológicos, atualmente empregados, em detectarem baixos níveis de anticorpos circulantes, como ocorre na fase aguda da hepatite C<sup>(4)</sup>.

A incidência de icterícia nos indivíduos com HPT é baixa. Em Campinas, apenas 22% dos doentes apresentaram-se icterícios, enquanto, na Espanha esta manifestação foi observada em 26% dos receptores com HPT<sup>(14)</sup>. Se considerarmos apenas os receptores com hepatite C, somente 18,7% (3/16) apresentaram icterícia, o que dificulta sobremaneira o diagnóstico clínico destes casos.

Pela observação de que existe soroconversão tardia para o anti-HVC e, também, por ser a HVC pouco sintomática, existe a possibilidade de estarmos subestimando a incidência de HPT nos receptores de transfusões. É necessário que sejam efetuadas reavaliações tardias de todos os receptores de sangue, para estarmos seguros, de que a incidência observada não é menor do que a real. A nosso ver, estas reavaliações devem ser efetuadas aos 12, 18 e 24 meses após o episódio transfusional.

A observação dos níveis de ALT, nas amostras ambulatoriais nos casos de receptores com HVC pós-transfusionais (tabela 2), permite algumas considerações práticas. Se todo receptor de sangue, com ALT maior ou igual a 50 UI/l após a transfusão, fosse considerado um provável caso de HVC pós-transfusional, e se esta enzima, fosse obrigatoriamente dosada em todos os receptores de transfusões poderíamos detectar precocemente os casos de HPT. Assim sendo, na A1 diagnosticaríamos 5 casos, na A2, 8 casos, na A3, 10 casos, na A4, 4 casos e na A5, 5 casos. Nota-se, portanto, que com uma simples dosagem de ALT na A3 (90 dias após a transfusão) teríamos detectado 71% dos receptores que desenvolveram HVC com transaminases elevadas. Similarmente, se nos 16 receptores com HVC pós-transfusionais tivesse sido pesquisado o anti-HCV ao redor do 6º mês após a transfusão, o diagnóstico de HVC seria possível em 15 (93,7%) deles.

Entendemos ser necessária e urgente a definição e implementação de protocolos transfusionais, que considerem a transfusão apenas como a primeira fase do procedimento hemoterápico. Propomos o seguimento ambulatorial de todos os receptores de sangue com, no mínimo, uma dosagem de ALT, 90 dias após o episódio transfusional e duas pesquisas do anti-HCV, respectivamente aos 6 e 12 meses após a transfusão, para a detecção precoce de casos de hepatites pós-transfusionais pelo VHC.

## SUMMARY

### Post-Transfusional Hepatitis in the City of Campinas, SP, Brazil.

#### I. Incidence, Etiological Agents And Clinical-Epidemiological Aspects of Hepatitis C Virus.

We have followed up 111 transfusion receptors in the ambulatory, for at least 180 days, in order to evaluate the occurrence of post-transfusional hepatitis and the etiological agents involved in the disease in the city of Campinas, state of São Paulo, Brazil. At the end of the study we have diagnosed this hepatitis in 18 (16.2%) subjects. Out of these 18 subjects, 16 (89%) were caused by hepatitis C virus, 1 (5.5%) caused by hepatitis B virus and 1 (5.5%) with undetermined etiology, 15 months after transfusion. The average incubation period of HCV was 71 days and 23% of the HCV positive receptors remained with increased AST/ALT for more than 6 months. Late serum conver-

sion was observed for anti-HCV in 71.4% of the subjects, averaging 135 days after the transfusion. An ALT dosage and anti-HCV determination, 3 and 6 months after transfusion would diagnose, respectively, 71 and 93% of the cases which developed post-transfusional HCV.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos às enfermeiras Maria Silvia 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.; 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.
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.; 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.
5. ALTER, H.J.; TEGTMEIER, G.E.; JETT, B.W.; QUAN, S.; SHIH, J.W.; BAYER, W.L. & POLITO, A. - The use of a recombinant immunoblot assay in the interpretation of anti-hepatitis C virus reactivity among prospectively followed patients, implicated donors, and random donors. *Transfusion*, 31: 771-776, 1991.
6. AYMARD, J.P.; JANOT, C.; GAYET, S.; GUILLEMIN, 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. BLUMBERG, B.S.; ALTER, H.J. & VISNICH S. - A "new" antigen in leukemia sera. *J. Amer. med. Ass.*, 191: 541-546, 1965.
8. BLUMBERG, B.S.; SUTNICK, A.I. & LONDON, W.T. - Australia antigen and hepatitis. *J. Amer. med. Ass.*, 207: 1895-1896, 1969.



9. 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.
10. COLOMBO, M.; OLDANI, S.; DONATO, M.F.; BORZIO, M.; SANTERE, R.; ROFFI, L.; VIGANÓ, P. & CARGNEL, A. - A multicenter prospective study of post-transfusion hepatitis in Milan. *Hepatology*, 7: 709-712, 1987.
11. CONRAD, M.E.; KNODELL, R.G.; BRADLEY, E.L., Jr.; FLANNERY, E.P. & GINSBERG, A.L. - Risk factors in transmission of non-A, non-B posttransfusion hepatitis. *Transfusion*, 17: 579-585, 1977.
12. COSSART, Y.E.; KIRSCH, S. & ISMAY, S.L. - Post-transfusion hepatitis in Australia. Report of the Australian Red Cross study. *Lancet*, 1: 208-213, 1982.
13. ESTEBAN, J.I.; ESTEBAN, R.; VILADOMIU, L.; LOPEZ-TALAVERA, J.C.; GONZÁLEZ, A.; HERNÁNDEZ, J.M.; ROGET, M.; VARGAS, V.; BENESCA, J.; BUTI, M.; GUARDIA, J.; HOUGHTON, M.; CHOO, Q.L. & KUO, G. - Hepatitis C virus antibodies among risk groups in Spain. *Lancet*, 2: 294-297, 1989.
14. 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.
15. HOOFNAGLE, J.H. - Editorials. Posttransfusion hepatitis B. *Transfusion*, 30: 384-386, 1990.
16. 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.
17. HOYOS, M.; SARRIÓN, J.V.; PÉREZ-CASTELANOS, T.; PRIETO, M.; MARTY, M.L.; GARRIGUES, V. & BERENGUER, J. - Prospective assessment of donor blood screening for antibody to hepatitis B core antigen as a means preventing posttransfusion non-A, non-B hepatitis. *Hepatology*, 9: 449-451, 1989.
18. KATAYAMA, T.; KIKUCHI, S.; TANAKA, Y.; SAITO, I.; MIYAMURA, T.; CHOO, Q.L.; HOUGHTON, M. & KUO, G. - Blood screening for non-A, non-B hepatitis by hepatitis C virus antibody assay. *Transfusion*, 30: 374-376, 1990.
19. KATCHAKI, J.N.; SIEM, T.H. & BROUWER, 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. KNODELL, R.G.; CONRAD, M.E.; GINSBERG, A.L. & BELL, C.J. - Efficacy of prophylactic gamma-globulin in preventing non-A, non-B post-transfusion hepatitis. *Lancet*, 1: 557-561, 1976.
22. KOZIOL, D.E.; 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.
23. KUO, G.; CHOO, O.L.; ALTER, H.J.; GITNICK, G.L.; REDEKER, A.G.; PURCELL, R.H.; MIYAMURA, T.; DIENSTAG, J.L.; ALTER, M.J.; STEVENS, C.E.; TEGTMEIER, 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.
24. LARSEN, J.; HETLAND, G. & SKANG, K. - Posttransfusion hepatitis B transmitted by blood from a hepatitis B surface antigen-negative hepatitis B virus carrier. *Transfusion*, 30: 431-432, 1990.
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. PROHASKA, W.; WOLFF, C.; LECHLER, E. & KLEESIEK, K. - High rate of false positives in blood donor screening for antibodies to hepatitis C virus. *Klin. Wochenschr.*, 69: 294-296, 1991.
28. 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.
29. RICHARD, D. - The usefulness of surrogate markers anti-HBc and ALT for post-transfusion non-A, non-B hepatitis prevention. *J. virol. Meth.*, 17: 105-117, 1987.
30. ROBINSON, W.S. - The enigma of non-A, non-B hepatitis. *J. infect. Dis.*, 145: 387-395, 1982.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. TABOR, E. ; HOOFNAGLE, J.H.; SMALLWOOD, L.A.; DRUKER, 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.
35. 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