

FERNANDO LOPES GONÇALES JUNIOR

Este exemplar corresponde à versão final da Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de Ciências Médicas pelo médico Fernando Lopes Gonçalves Jr. Campinas, 28 de agosto de 1991.

João de Deus

*Prof. Dr. Rogério de Jesus Pedro
- Orientador -*

**ESTUDO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DAS
HEPATITES PÓS-TRANSFUSIONAIS. PA-
PEL DOS PRINCIPAIS MARCADORES SO-
ROLÓGICOS ENVOLVIDOS NA TRANSMIS-
SÃO.**

**TESE DE DOUTORADO APRESENTADA À
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS.**

**ORIENTADOR: PROF. DR. ROGÉRIO DE JESUS PEDRO *n.t.a. PLC*
CO-ORIENTADOR: PROF. DR. LUIZ JACINTHO DA SILVA *J.***

20/9109430

CAMPINAS 1991

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

"... O Tejo desce de Espanha
E o Tejo entra no mar em Portugal.
Toda a gente sabe isso.
Mas poucos sabem qual é o rio da mi-
nha aldeia.
E para onde ele vai
E donde ele vem.
E por isso, porque pertence a menos
gente,
é mais livre e maior o rio da minha
aldeia..."

FERNANDO PESSOA

Aos meus pais Fernando e Maria
por me ensinarem a andar.
À Neiva
por entender que se faz o caminho
ao andar.
À Janaina, ao Fernando Cesar e ao
Eduardo
por se juntarem a nós no caminho.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof.Dr. Rogério de Jesus Pedro, pela minha formação profissional; e mais ainda, pela ajuda, orientação e estímulo constante, durante a realização deste trabalho.

Ao Prof.Dr. Luiz Jacintho da Silva, pela orientação metodológica e estatística.

À biomédica Neiva Sellan Lopes Gonçalves, pela elaboração e supervisão dos protocolos sorológicos e pela organização do banco de soros.

À Dra. Raquel Silveira Bello Stucchi Bocatto, pela amizade e pela ajuda inestimável no atendimento e seguimento ambulatorial dos doentes.

À enfermeira Maria Silvia Kröll Lazarini pela competência e dedicação demonstradas aos doentes do nosso ambulatório.

À enfermeira Cláudia Maria Wolf, pela preciosa ajuda profissional na primeira parte do trabalho.

À secretária Glaucia Maria Quaresma, pela paciência, pela dedicação e pelo atencioso trabalho datilográfico e de organização dos dados.

À secretária Marinez Juliani Frascareli, pela dedicação ao trabalho datilográfico e pela ajuda na compilação dos dados.

À bióloga Giane Cristina Zen, pela realização dos testes sorológicos e pela catalogação do banco de soros.

Ao Prof.Dr. Marcelo Carvalho Ramos, pelas discussões e sugestões sobre questões fundamentais deste trabalho.

À assistente social Maria Rita Fraga Sthal, pelo competente acompanhamento social dos doentes do nosso ambulatório.

Ao estatístico José Fernando Moraes Miguel, pela elaboração dos programas para processamento dos dados.

Ao Prof.Dr. José Ferreira Carvalho, pela definição da amostragem utilizada.

Ao Prof.Dr. Cármino Antonio de Souza, pelo constante estímulo pessoal e pela retaguarda institucional a este trabalho.

Ao Dr. Jordão Pellegrino Junior, pelo apoio e recursos colocados a nossa disposição.

À Sra. Maria Marta do Rosário Collares, pela revisão da ortografia deste trabalho.

Aos colegas da Disciplina de Doenças Transmissíveis da FCM-UNICAMP, pela cooperação sempre demonstrada.

Aos profissionais da Seção de Bioquímica e da Seção de Imunologia do Laboratório Central do HC-UNICAMP, pela realização de parte dos testes laboratoriais.

A todos os servidores do Hemocentro-Campinas, que direta ou indiretamente contribuíram para execução deste trabalho.

À Vilma Proide, da área de Apoio a Recursos Didáticos da FCM-UNICAMP, pela constante colaboração e dedicação.

ÍNDICE

ABREVIATURAS

I.	APRESENTAÇÃO	1
II.	INTRODUÇÃO	4
III.	OBJETIVOS	47
IV.	CASUÍSTICA E MÉTODOS	49
V.	RESULTADOS	62
	TABELAS E FIGURAS	72
VI.	DISCUSSÃO	83
VII.	CONCLUSÕES	127
VIII.	RESUMO	132
	ANEXO I	135
	BIBLIOGRAFIA	138

ABREVIATURAS UTILIZADAS NESSE TRABALHO

anti-HBc	Anticorpo contra o antígeno nucleico do vírus da hepatite B
anti-HBe	Anticorpo contra o antígeno e do vírus da hepatite B
anti-HBs	Anticorpo contra o antígeno de superfície do vírus da hepatite B
anti-VHA	Anticorpo contra o vírus da hepatite A
anti-VHC	Anticorpo contra o vírus da hepatite C
CDC	Centro de Controle de Doenças
CIE	Contra imunoeletroforese
CMV	Citomegalovírus
DNA	Ácido desoxiribonucleico
ELISA	Ensaio imunoenzimático
EUA	Estados Unidos da América
HBeAg	Antígeno e do vírus da hepatite B
HBsAg	Antígeno de superfície do vírus da hepatite B
HCA	Hepatite crônica ativa

HC-UNICAMP	Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas
Hepatite MS-1	Hepatite pelo vírus MS-1
Hepatite MS-2	Hepatite pelo vírus MS-2
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HNANB	Hepatite não-A, não-B
HPT	Hepatite pós-transfusional
HVA	Hepatite pelo vírus A
HVB	Hepatite pelo vírus B
HVC	Hepatite pelo vírus C
HVC-PT	Hepatite pós-transfusional pelo vírus C
HVEB	Hepatite pelo vírus de Epstein-Baar
nm	Nanômetro
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Panamericana da Saúde
PCR	Reação em cadeia da polimerase
RFC	Reação de fixação de complemento
RIE	Radioimunoensaio
RNA	Ácido ribonucléico
TGO	Transaminase glutâmico-oxalacética
TGP	Transaminase glutâmico-pirúvica

UI/l Unidades internacionais por litro
 VEB Vírus de Epstein-Baer
 VHA Vírus da hepatite A
 VHB Vírus da hepatite B
 VHC Vírus da hepatite C
 VHD Vírus da he
 patite delta
 VHNANB Vírus das hepatites não-A, não-B
 vírus-IH Vírus das hepatites infecciosas
 vírus-SH Vírus das hepatites soro-homólogas

OBS: Algumas abreviaturas, devido a seu caráter universal, foram
 mantidas de acordo com o original inglês.

I - APRESENTAÇÃO

A assistência à saúde nos nossos dias baseia-se na ênfase exagerada dada à tecnologia dos equipamentos, no uso excessivo de medicamentos e na prática da assistência médica centralizada e altamente especializada que tem sua origem nas escolas de medicina e nos centros médicos acadêmicos.

Ao concentrarmos nossa atenção em partes cada vez menores do corpo humano, frequentemente perdemos a visão do todo e relegamos, a segundo plano, as relações entre o doente e o mundo que o cerca.

Os bancos de sangue, e o hemoterapeuta em particular, trabalham com duas populações: uma, aparentemente sadia, constituída pelos doadores de sangue, e outra, realmente doente, constituída pelos receptores de transfusões.

A inter-relação entre estas duas populações se dá pelos produtos biológicos provenientes dos doadores que, quando transfundidos aos receptores, ajudam, na maioria das vezes, a combater as doenças das quais são portadores.

Ocorre, porém, que o sangue e seus derivados podem carrear para o indivíduo doente, patologias com graus variados de gravidade. Quando estas doenças acometem os receptores, novo especialista (infecetologista) geralmente é convocado para ajudar no tratamento.

Esta intersecção entre duas áreas especializadas, a Hemoterapia e a Infecetologia, sempre se faz no Brasil, a partir da detecção de um determinado indivíduo com uma doença infecciosa, originária de um processo transfusional.

Também os doadores de sangue aparentemente saudáveis que apresentam um exame sorológico positivo para determinada doença infecciosa são encaminhados aos serviços especializados, para que o infecetologista passe a cuidar deste caso individual.

A abordagem médica segmentada da população de doadores e receptores de sangue, de um determinado serviço médico, geralmente tende a individualizar e circunscrever o problema de transmissão destas doenças infecciosas, sem que isto se transforme em benefício coletivo, através da elaboração de políticas de saúde efetivas.

Este processo também se produziu durante vários anos na própria área de saúde da UNICAMP, e só passou a ser abordado

na sua integralidade quando o Hemocentro-Campinas foi inaugurado, no final de 1985.

Naquela ocasião, nós, que trabalhamos na Disciplina de Doenças Infecciosas da FCM-UNICAMP, fomos convidados pela Disciplina de Hematologia (que pouco tempo antes havia a ela agregado a área de Hemoterapia) para conjuntamente traçarmos um projeto de integração entre as áreas envolvidas nos processos transfusionais.

Iniciamos, então, as atividades do Ambulatório de Doenças Infecciosas Transfusionais, com o propósito de atender os doadores e receptores do Hemocentro com doenças infecciosas, buscando dar respostas práticas às indagações dos hematologistas e hemoterapeutas, no que concerne à sistematização e integralização das ações médicas nesta área.

Desta multidisciplinaridade efetivamente praticada, resultaram alguns trabalhos científicos, e particularmente esta tese, que procura dar respostas às dúvidas sobre as HPT e a melhor forma de preveni-las nos dias de hoje, no nosso meio.

II - INTRODUÇÃO

As hepatites provocadas por vírus são hoje doenças bem caracterizadas dos pontos de vista clínico, laboratorial e epidemiológico. Ocorreram também enormes progressos científicos no que concerne à individualização dos agentes etiológicos. Este percurso, até a individualização dos tipos e agentes envolvidos nas hepatites, foi longo e baseado em investigações epidemiológicas, clínicas e experimentais.

Desde as primeiras descrições de hepatites virais, ainda na Grécia antiga⁽¹⁾, passando pela teoria que relacionava a icterícia a fenômenos obstrutivos e até o encontro de necrose hepatocelular difusa em necrópsias⁽²⁾, muito se discutiu sobre a etiologia desta doença. Somente a partir de 1939, com o advento das biópsias hepáticas, associou-se a doença hepatite a alterações inflamatórias dos hepatócitos⁽³⁾.

Em relação à hepatite transmitida por soro humano, a primeira descrição clara aconteceu em 1885, quando ocorreram casos de icterícias após a vacinação antivaricólica de trabalhadores alemães⁽²⁾.

Outras observações sobre a transmissão de icterícia foram feitas durante o tratamento de luéticos com arsenicais injetáveis (2), e seguindo-se à vacinação contra a febre amarela, porque as vacinas, então utilizadas, continham plasma humano como agente estabilizante (2, 4, 5, 6).

Em 1937/1938, na Inglaterra, ocorreram casos de icterícias em crianças que haviam recebido plasma de convalescentes de sarampo, profilaticamente (2, 4).

A ocorrência de icterícias, relacionadas ao uso de plasma humano em soros e vacinas, propiciou evidências para que ele fosse considerado como o agente transmissor, o que foi reforçado, com a observação de casos de icterícias em receptores de plasma ou sangue total. Isto levou, também, os estudiosos a aceitarem a etiologia viral nas HPT (7).

Nos anos quarenta, predominaram os estudos em voluntários, tendo-se produzido icterícias nos mesmos, através da ingestão de fluido duodenal e da inoculação de sangue, provenientes de doentes com hepatites agudas (8, 9, 10).

MacCalum & Bradley, em 1944, notaram que os períodos de incubação das hepatites produzidas nos voluntários variavam de 27 a 31 dias, quando eram ingeridas fezes de conva-

lescentes, o que era diferente dos casos de voluntários inoculados com soros ictericos parenteralmente, pois nestes, os períodos de incubações eram maiores, geralmente de 64 a 92 dias (7).

Notou-se também, na década de quarenta, que os doentes recuperados de icterícias soro-homólogas contraíam hepatites infecciosas quando ingeriam fezes de convalescentes, mostrando desta forma que não existia imunidade cruzada entre os dois tipos de hepatites (11).

Neefe e cols. (12), em 1946, chamaram o vírus da hepatite soro-homóloga de vírus SH, destacando que o mesmo estava presente em plasma de convalescentes de caxumba e em lotes de vacinas contra a febre amarela, e era capaz de produzir hepatites agudas em voluntários, num período de 60 a 130 dias. Por outro lado, o vírus IH era causador das hepatites infecciosas e se transmitia por água contaminada, produzindo hepatites em voluntários, num período de 18 a 37 dias.

Em 1948, Havens (8) salientava ser a hepatite infecciosa uma doença de crianças, que produzia epidemias em famílias e instituições, e ressaltava suas diferenças com a hepatite soro-homóloga, a qual geralmente necessitava de inoculação parenteral para sua transmissão. Além disto, preconizava que doador-

res de sangue, com história pregressa de hepatites, deveriam ser descartados, e recomendava a esterilização de agulhas e seringas utilizadas em todos os procedimentos terapêuticos.

Nos anos cinquenta, foram observadas hepatites soro-homólogas em viciados em drogas (13, 14). Identificaram-se casos também em receptores de unidades de sangue provenientes de doadores sadios, sem história pregressa ou quadro clínico sugestivo de hepatites no passado, sendo então rotulados como portadores sãos da hepatite soro-homóloga (15, 16, 17).

Em 1956, Havens (18), nos EUA, descreveu três episódios de hepatite num jovem viciado em drogas. Estes episódios surgiram num período de dois anos e, provavelmente, esta é a primeira descrição de HNANB na literatura médica. Esta observação de Havens (18) foi confirmada e reforçada, mais tarde, por outros autores americanos (19).

No final da década de cinquenta e início dos anos sessenta, notou-se que receptores de sangue apresentavam altas incidências de HPT quando recebiam unidades transfusionais de doadores com TGO elevadas em seus soros (20), e que havia associação direta entre o aumento no número de unidades transfundidas e maior risco de HPT nos receptores (21).

Em 1964, nos EUA, relatou-se que o sangue proveniente de doadores pagos tinha um potencial de transmissão de hepatites soro-homólogas muito maior do que os produtos hemoterápicos provenientes de doadores voluntários (22). No ano seguinte, o CDC alertava que 17% dos casos de HPT nos EUA eram produzidos por transfusões de apenas uma unidade de sangue, e considerava, serem estas, procedimentos desnecessários na maioria das vezes (23).

Em 1965, Blumberg e cols. (24) publicaram o que viria a ser uma das mais importantes revelações sobre as hepatites, que foi o encontro no soro proveniente de um aborígene australiano, de um antígeno que reagia com soros de hemofílicos. Este antígeno foi batizado de antígeno Austrália, e associado às leucemias pelos autores.

Novamente Blumberg e cols. (25), em 1967, relataram que coelhos inoculados com o antígeno Austrália produziam anticorpos específicos, e que este antígeno estava presente em leucêmicos, em mongolóides, em hansenianos e em doentes com hepatites virais.

Ainda em 1967, Krugman e cols. (26) trabalhando em Nova York, EUA, com deficientes mentais, notaram que

existiam dois tipos de hepatites virais, clínica e epidemiologicamente distintas e com características imunológicas também diferentes. Batizaram, então, a hepatite infecciosa de hepatite MS-1 e a hepatite soro-homóloga de hepatite MS-2. Os quadros de hepatite MS-1 se associavam a curtos períodos de incubação (30 a 38 dias), e os quadros de hepatites MS-2 a longos períodos de incubação (41 a 108 dias). Além disto, não encontraram imunidade cruzada entre ambas.

Foram Okochi & Murakami (27), no Japão, que estabeleceram a associação entre a presença do antígeno Austrália, em doadores de sangue, e o desenvolvimento de HPT nos receptores de unidades transfusionais positivas para este antígeno.

Prince (28) em 1968, nos EUA, em amostras sequenciais de um indivíduo com HPT, relatou que um antígeno, por ele batizado de SH, apareceu no soro deste doente, seis semanas antes do pico de TGP e permaneceu detectável durante outras seis semanas após o pico da enzima. Mais tarde, o antígeno foi encontrado nos soros de deficientes mentais com hepatite MS-2 (26) e estabeleceu-se, também, que este antígeno SH era igual ao antígeno Austrália e se correlacionava à hepatite viral soro-homóloga (29).

O antígeno Austrália, em 1969, foi finalmente associado, por Blumberg e cols. (30), às hepatites agudas e crônicas e aos portadores sãos. Foi proposta a sua pesquisa rotineira, por imunodifusão, para triagem dos doadores de sangue, principalmente nas áreas onde o antígeno era altamente prevalente.

Em 1969, Giles e cols. (31) confirmaram a associação do antígeno Austrália às hepatites MS-2, e em 1970, Gocke e cols. (32) notaram que receptores de sangue positivo para o antígeno Austrália desenvolviam HPT numa proporção 10 vezes maior que receptores de unidades antígeno Austrália negativas.

Barker e cols. (33), em 1970, consideravam que o surgimento de HPT, em receptores de unidades não reagentes para o antígeno Austrália, era devido à baixa sensibilidade dos testes, então disponíveis, para a pesquisa do mesmo (imunodifusão e RFC).

As relações entre antígeno Austrália e HPT se ampliaram, quando em 1970, no Japão, observou-se que receptores de transfusões, com unidades antígeno Austrália positivas e que possuíam anticorpos anti-antígeno Austrália, não desenvolviam HPT (34).

No início da década de setenta, portanto, estavam estabelecidas as relações etiológicas entre a hepatite soro-homóloga, ou hepatite MS-2, e o antígeno Austrália (28, 31, 35). Sabia-se que a transmissão deste tipo de hepatite ocorria numa proporção oito vezes maior, quando o sangue transfundido provinha de doadores pagos (36). Estes doadores pertenciam às populações mais carentes, com muito maior risco de contraírem hepatites, e eram, infelizmente, os principais doadores de sangue nos EUA (37).

Em 1970 e 1971, com os estudos da microscopia eletrônica, encontraram-se partículas de 42 nm, denominadas partículas de Dane (38), que continham uma camada externa e um núcleo central denso (core). Quando tratadas com substâncias detergentes, separavam dois tipos de antígeno: um proveniente da camada externa (antígeno Austrália) que induzia a formação de anticorpos específicos e outro, proveniente do núcleo central, que não reagia com o anticorpo anti-antígeno Austrália, mas induzia a formação de um anticorpo anti-núcleo da partícula de Dane. Este anticorpo anti-núcleo aparecia mais tardiamente na evolução das hepatites e persistia mesmo após o desaparecimento do antígeno Austrália. Estava então descoberto o anti-HBc, cuja presença era

indicativa de infecção progressa pelo VHB (39).

Confirmou-se, depois, que o anti-HBc era detectado precocemente no soro dos doentes (antes do anti-HBs aparecer), e que permanecia circulante, muitos anos após a exposição ao VHB (40).

O anti-HBc teve seu papel melhor estabelecido em 1973/1974, pois além de ser detectado durante a antigenemia do HBsAg, também aparecia no soro dos portadores crônicos deste antígeno (41, 42). Em alguns casos, o anti-HBc era detectado até dois anos antes do aparecimento do anti-HBs, não sendo portanto, a ausência deste, necessariamente indicativa de susceptibilidade à HVB (42).

Hoofnagle e cols. (40) encontraram, em 1974, transmissão de HVB, através de transfusões provenientes de doadores HBsAg negativos/anti-HBc positivos, tendo sido o anti-HBc considerado bom marcador de infectividade nos casos HBsAg negativos. É provável que a baixa sensibilidade relativa dos testes sorológicos, então empregados para detectar o HBsAg, tenha sido a responsável por este fato.

A descoberta dos marcadores sorológicos da HVB (HBsAg e anti-HBc) motivou várias pesquisas sobre HPT, nos

EUA, no início dos anos setenta. Sabia-se, então, que 25% das HPT eram produzidas pelo VHB e que outros agentes como o CMV e o VEB raramente a elas se associavam (43); o mesmo ocorrendo com a hepatite infecciosa que cada vez mais se caracterizava como doença sem importância epidemiológica nas transfusões de sangue (44).

A heterogeneidade do HBsAg, confirmada a partir do encontro de vários sub-tipos (45), pouco acrescentou ao estudo das HPT, porque estes sub-tipos, apesar de úteis na investigação de casos com múltiplas exposições, não se associavam à virulência ou à transmissão preferencial por transfusões (46).

A descrição de HBeAg e de seu anticorpo específico, o anti-HBe (47), também não ofereceu novas perspectivas para o controle da transmissão das HPT, embora fosse notado que a presença do HBeAg se associava ao desenvolvimento de infecções persistentes e a casos de cronificação nas infecções pelo VHB (48).

A exclusão dos doadores pagos e dos indivíduos positivos para o HBsAg foram os dois principais fatores para a queda significativa na transmissão de HPT nos EUA, sendo os casos residuais desta hepatite atribuídos à pouca sensibilidade dos testes realizados (49). Isto, no entanto, não se confirmou com a

introdução do RIE nos bancos de sangue, pois embora mais sensível, este teste não conseguiu impedir a continuidade da transmissão de HPT, em receptores de transfusões sanguíneas (50, 51).

Em 1973, Feinstone e cols. (52), através da imunoeletromicroscopia, descobriram o VHA em fezes de doentes infectados experimentalmente com o vírus MS-1. Logo confirmou-se que o VHA não se associava às HPT, e observou-se que a quase totalidade dos doentes com HVA negava transfusões no passado (53).

O VHA, juntamente com o VEB e o CMV, foi desconsiderado, na metade da década de setenta, como agente causal importante nas HPT (43, 44, 47, 53, 54).

A observação de que 97% dos indivíduos portadores de HBsAg, não tinham história prévia de hepatite, e que apenas 10% deles tinham recebido transfusões de sangue no passado, levou Szmunes e cols. (55) a sugerirem que outras formas de contágio da HVB existiam, além da parenteral.

A introdução da triagem sorológica, com a pesquisa do HBsAg, entre 1972/1974, nos bancos de sangue americanos, foi incapaz de impedir o aparecimento de HPT nos receptores (56). Este dilema só foi esclarecido quando, em 1974, Prince e

cols. (57), nos EUA, detectaram o aparecimento de 70% de casos de HPT, em receptores de sangue sorologicamente negativos para a HVB, tendo, dois dos casos, ocorrido em indivíduos anti-HBs positivos antes das transfusões. Nesta ocasião, os autores postularam que talvez um vírus C fosse o causador destas hepatites não-A, não-B nos receptores.

As observações de Prince e cols. (57) foram confirmadas por Alter e cols. (54), em 1975, ao encontrarem que 89% dos casos de HPT, nos EUA, eram devidos a outros vírus, que não o VHA ou o VHB.

Szmuness e cols. (58) em Nova York, EUA, durante os anos setenta, notaram que os indivíduos positivos para o HBsAg e anti-HBs eram mais susceptíveis de serem positivos para o anti-VHA, pois, alguns fatores de risco, não completamente conhecidos, aumentavam a possibilidade de exposição de certas populações aos dois vírus, principalmente aquelas submetidas a condições ambientais inadequadas.

Knodell e cols. (59), nos EUA, relataram em 1976, a ocorrência de HPT em cerca de 17% dos indivíduos que recebiam transfusão de sangue, sendo 87% destes casos, diagnosticados como HNANE. Observaram, também, ser esta frequência maior em

tre receptores de unidades positivas para o anti-HBs. Na verdade, o anti-HBs, por si, não se associava diretamente às HNANB. Fatores ambientais propiciavam a exposição simultânea, ou sequencial, dos doadores ao VHB e ao agente das HNANB. Isto guardava similaridade com a observação de Szmuness e cols. (58) em relação às hepatites A e B.

Um amplo estudo, conduzido durante quatro anos, em onze hospitais americanos, por Seeff e cols. (60), confirmou e ampliou as observações anteriores (59). Em resumo, notou-se que:

- a) receptores com anti-HBs positivo, antes da transfusão, eram protegidos contra o desenvolvimento de HVB.
- b) o risco de HPT aumentava progressivamente com o aumento no número de unidades transfundidas.
- c) a presença de HBsAg nos doadores produzia HVB nos receptores.
- d) a presença de anti-HBs nos doadores se associava com maior número de casos de HNANB nos receptores.

a) o uso de doadores pagos aumentava em 6 vezes o risco de desenvolvimento de HPT nos receptores.

Embora a correlação entre anti-HBs reagente nos doadores e HNANB nos receptores, relatada anteriormente (59, 60), fosse também observada por Conrad e cols. (61), este notou, no entanto, que a introdução da pesquisa do anti-HBs, nas triagens sorológicas, levaria à perda de até 10% dos doadores voluntários. Isto criava um grande problema para os serviços hemoterápicos.

A busca da caracterização de outro agente etiológico para as HPT foi intensa na década de setenta. Villarejos e cols. (62), na Costa Rica, em 1975, descreveram onze casos de HNANB não relacionados a transfusões de sangue, que provavelmente ocorriam por contactos pessoais.

Em 1977, Rizzetto e cols. (63) descreveram um novo sistema antígeno-anticorpo associado ao VHB. Um antígeno, denominado antígeno delta, era observado no núcleo dos hepatócitos de pacientes acometidos por HVB crônica, estando ausente em indivíduos HBsAg negativos.

A hepatite delta foi observada em italianos, provenientes da área do Mediterrâneo, e em viciados em drogas americanos, quando estes soros eram testados pelo RIE (64). O agente delta foi encontrado em índios venezuelanos, sempre aparecendo como superinfecção em populações HBsAg positivas (65).

O vírus delta é transmitido por inoculação parenteral e por isso rapidamente se dissemina entre drogaditos, e sem dúvida, se constitui num risco intrínseco importante para receptores de transfusões de sangue (66).

Um amplo estudo multicêntrico, conduzido por Rosina e cols. (67), em 1985, indicou que a triagem dos doadores de sangue, através da pesquisa do HBsAg, reduz sensivelmente a probabilidade de transmissão do vírus delta. A população de portadores assintomáticos do HBsAg é o grupo de maior risco para adquirir hepatite delta, principalmente os politransfundidos.

Bensabath e cols. (68), estudando a hepatite de Lábrea, na Amazônia, encontraram o VHD associado a 24% de portadores assintomáticos do VHB e a 100% dos doentes com HVB crônica, devido à alta endemicidade do VHD naquela região.

Tanto um possível vírus enteral (62), como o antígeno delta (63, 64, 65, 66, 67, 68), não se mostraram capazes

de responder pela etiologia das HNANB, e pela sua alta frequência de transmissão nas transfusões de sangue.

O encontro de episódios distintos de HNANB, em hemofílicos politransfundidos, levou à suspeita inicial que existia mais de um agente responsável pelas HNANB (69, 70). Nestes doentes foi observado, posteriormente, o surgimento de até cinco quadros consecutivos de HNANB, os quais foram relacionados a processos alérgicos, causados por proteínas contaminantes dos produtos comerciais contendo fator VIII concentrado (71).

O fibrinogênio, ao lado dos fatores VIII e IX, é considerado como agente de alto risco para a transmissão das HNANB, quando comparado à albumina, às frações do plasma e às imunoglobulinas (72).

Em 1980, Khuroo (73) relatou 275 casos de HNANB em Cachemira, Índia, com a observação de vários casos intra-familiares, e o surgimento de quadros fulminantes, com óbitos. Nesta epidemia, os reservatórios de água da região foram reconhecidos como as fontes de transmissão da HNANB. Havia algumas semelhanças entre estes casos e os observados na Costa Rica (62), porém, aqui, a doença foi muito mais leve e totalmente benígna.

Na própria Índia, a cidade de Delhi fora acometida por epidemia de hepatite semelhante à descrita em Cachemira (73), e a análise retrospectiva de soros estocados desde os anos sessenta mostrou tratar-se de doença associada ao VHNANB (74).

No Nepal, em 1981/1982, a DMS e o CDC notificaram também uma prolongada epidemia de HNANB, transmitida por via fecal-oral, com baixo contágio intra-familiar. Esta epidemia foi reproduzida pela inoculação de fezes dos doentes em saguis, e permitiu isolar, nas fezes humanas e dos animais infectados, partículas de 37 nm de diâmetro que pareceram ser os vírus implicados (75).

Além destes quadros, encontrou-se, em 1985/1986, o surgimento de importantes epidemias de HNANB, entericamente transmitidas, na África (Etiópia, Somália e Sudão). Estas epidemias acometeram mais frequentemente os indivíduos adultos, e apresentaram altas taxas de mortalidade entre mulheres grávidas (76).

No início dos anos oitenta, 90 a 95% das HPT, nos EUA, eram causadas pelo VHNANB, e mais de 90% dos doadores, implicados em casos de transmissão, nunca haviam recebido trans-

fusões de sangue (77, 78). Além disto, embora pudessem ocorrer diferenças substanciais entre os períodos de incubação nas HNANB, em 92% dos casos ele variava de 5 a 10 semanas. Devido à inexistência de marcadores específicos para detectar os portadores da doença, propôs-se a utilização da TGP como *marcador indireto* das HNANB, nos doadores de sangue (79, 80).

Aach e cols. (79), nos EUA, notaram que a transmissão das HNANB aumentava significativamente quando os doadores apresentavam níveis de TGP maiores que 30 UI/l, e observaram também, que cerca de 40% das HPT poderiam ser evitadas, se fossem eliminados os doadores com TGP maiores que 45 UI/l, embora isto causasse uma perda de 3% das doações.

Alter e cols. (80), também nos EUA, encontraram cerca de 13% de HPT em pós-operatórios de cirurgias cardíacas. Destas, 97% foram diagnosticadas como HNANB, tendo ocorrido 30% dos casos entre indivíduos que receberam unidades com TGP maiores que 53 UI/l. A exclusão destes doadores faria decrescer em 30% os casos de HPT, com perda de 1,6% das unidades de sangue doadas.

Em amplo estudo, realizado entre 10.034 doadores voluntários de sangue, encontrou-se aumento de TGP, princi-

palmente nos homens negros e nos indivíduos com baixa escolaridade. O seguimento dos doadores, com níveis de TGP maiores que 45 UI/l, revelou, cerca de 6 meses após, que apenas 40% ainda se apresentavam com dosagens aumentadas. Observou-se, também, que doadores com TGP maiores que 60 UI/l eram concomitantemente positivos para o anti-HBc e para o anti-HBs, em proporções significantes (81).

A proposta para a introdução da triagem de doadores com TGP, nos bancos de sangue dos EUA (79, 80, 81), era compensadora do ponto de vista financeiro, porque se gastaria cerca de 1/3 da quantia necessária para o tratamento dos receptores de sangue que adquirissem HPT (82).

Além da TGP, ganhou corpo, nos anos oitenta, a proposta de utilização do anti-HBc como *marcador indireto* das HNAHB. Nestes anos, tornou-se conhecida a transmissão de HVB a receptores, através de unidades transfusionais contendo altos títulos de anti-HBc (83, 84, 85, 86).

A ocorrência de positividade isolada para o anti-HBc, nas HVB, recebeu algumas interpretações (87):

- a) os indivíduos infectados pelo VHB não se apresentavam anti-HBs reagentes, porque

este anticorpo desaparecia rapidamente, ou não aparecia, devido a uma infecção concomitante pelo VHNANB, que exerceria um efeito supressor sobre o anti-HBs.

b) os indivíduos estariam no estado de *janela imunológica*, e só mais tarde o anti-HBs apareceria no soro.

c) a resposta sorológica anti-HBc se devia a resultados falso positivos.

d) os indivíduos eram anti-HBc *puros*, porque possuíam níveis indetectáveis de HBsAg circulantes, sendo na verdade portadores crônicos do VHB.

e) tais indivíduos eram portadores crônicos do VHNANB que possuiria semelhanças antigênicas com o VHB.

Em 1982, Stevens & *The Transfusion-Transmitted Viruses Study Group (BB)* encontraram incidência de 8,2% de HNANB, nos receptores transfundidos com unidades anti-HBc negativas, enquanto 26,7% dos receptores, de pelo menos uma unidade positiva para o anti-HBc, desenvolveram HNANB, independentemente do nível

de TGP nos doadores. Por outro lado, os receptores de unidades com níveis de TGP maiores que 45 UI/l apresentaram incidência de HNANB três vezes maior, quando alguma destas unidades era positiva para o anti-HBc.

Cossart e cols. (89), na Austrália, encontraram 2% de HPT em receptores de sangue, utilizando em média 5,7 unidades de sangue para cada um. Destas HPT, 16,6% foram produzidas pelo VHB, 5,4% foram causadas pelo CMV e 78% foram associadas à HNANB. Observaram também, que 50% dos casos de HPT haviam recebido pelo menos uma unidade positiva para o anti-HBc e para o anti-HBs. É claro que a triagem dos doadores, pelo teste para o anti-HBc, evitaria estes 50% de casos de HNANB nos receptores.

Também Uyas & Perkins (90), nos EUA, detectaram seis casos de HNANB em receptores de sangue, tendo quatro (66,6%) deles recebido transfusões contendo pelo menos uma unidade anti-HBc positiva.

Katchaki e cols. (91), em 1982, discordaram dos resultados apresentados anteriormente (88, 89, 90), pois, na Holanda, em um grupo de 190 receptores, transfundidos com unidades anti-HBc positivas, e em outro grupo, com 190 transfundi-

dos com unidades anti-HBc negativas, encontraram: 10 casos de HPT no primeiro grupo (3 pelo VHB, 1 pelo VEB e 6 com HNANB) e 8 casos de HPT no segundo grupo (1 pelo CMV e 7 com HNANB). O encontro de mais casos de HNANB, entre os receptores de produtos negativos para o anti-HBc, levou os autores a concluir que existiam discrepâncias epidemiológicas entre os EUA, a Austrália e a Holanda, no tocante às HNANB. Por isto, não recomendaram a introdução da triagem sorológica com anti-HBc, nos bancos de sangue holandeses.

As discrepâncias entre EUA e Holanda, segundo Vyas & Blum (92) se deviam a:

- a) conceitos diferentes sobre o diagnóstico de hepatites, pois, enquanto Katchaki e cols. (91) utilizaram como diagnóstico de HPT, o encontro de TGP maior que 22 UI/l; nos EUA, a TGP deveria ser maior que 45 UI/l, para que os casos fossem diagnosticados como HPT.
- b) enquanto nos EUA, as hepatites ictericas pós-transfusionais ocorriam em 2,5% dos receptores de sangue; na Holanda, era ob-

servada em somente 0,3% dos receptores.

Comprovações existiam sobre a presença de sequências do DNA do VHB nos hepatócitos de indivíduos com HVB e também em doentes com HNANB (93). Baseados nestas observações, acreditou-se que as HNANB eram causadas por agentes virais, geneticamente similares, porém, antigenicamente distintos do VHB (92).

Em 1984, Stevens e cols. (94), analisando doadores e receptores de sangue, nos EUA, notaram que:

- a) receptores de no mínimo uma unidade de sangue anti-HBc positiva tiveram incidência 2,6 vezes maior de HNANB, do que aqueles que receberam apenas unidades anti-HBc negativas.
- b) o aumento do nível de TGP nos doadores está associado ao aumento da prevalência de anti-HBc nos mesmos.
- c) embora as ocorrências destes dois *marcadores indiretos* se sobreponham, ambos identificam populações diferentes de doadores.

- d) houve 73,7% de HNANB nos indivíduos que receberam sangue com TGP maior que 45 UI/l e com mais de uma unidade positiva para o anti-HBc.
- e) os autores especularam, como outros (90), que a associação entre a positividade anti-HBc em doadores e HNANB em receptores se devia à reação cruzada entre o anti-HBc e um antígeno do VHNANB, porém, nenhum dos receptores com HNANB apresentou-se reagente para o anti-HBc, como seria esperado, se houvesse reatividade cruzada.
- f) outra explicação para a associação encontrada seria que existiriam fatores epidemiológicos comuns, em relação às exposições ao VHB e ao VHNANB.
- g) a triagem com anti-HBc, além de reduzir a transmissão da HNANB, poderia prevenir os casos esporádicos de HVB pós-transfusionais.

- h) utilizando-se, associadamente, a positividade para o anti-HBc e a dosagem de TGP maior que 45 UI/l para a triagem dos doadores, 53,8% dos receptores não desenvolveriam HNANB, porém, cerca de 8% das unidades doadas seriam descartadas.
- i) em vista de a triagem com TGP isolada descartar menos unidades (2,8%), quando comparada à pesquisa do anti-HBc isolada (5,1%), os autores consideraram ser a TGP mais eficiente que o anti-HBc, como *marcador indireto*, para a prevenção de HNANB em receptores de sangue.

Em 1986, Koziol e cols. (95) seguiram prospectivamente 481 receptores de sangue, tendo observado:

- a) a não ocorrência de HVA ou HVEB nos receptores.
- b) que 1,7% dos receptores, de unidades anti-HBc negativas, desenvolveram HVB e 4,2% desenvolveram HNANB; enquanto os receptores de pelo menos uma unidade anti-HBc positiva

desenvolveram 3,6% de HVB e 11,9% de HNANB.

- c) que não existiam diferenças significativas, nos dois grupos, em relação à HVB.
- d) que a incidência de HNANB foi cerca de 3 vezes mais alta, nos receptores de produtos anti-HBc positivos.
- e) que entre os receptores de produtos anti-HBc positivos ou negativos, a presença ou a ausência do anti-HBs não esteve significativamente associada ao desenvolvimento de quadros de HPT nos receptores.
- f) que a porcentagem de receptores, que desenvolveu HNANB ou HVB entre os dois grupos, não guardou relação com o volume de sangue transfundido, tendo sido apenas a presença do anti-HBc o fator envolvido com HPT nos receptores.
- g) que embora houvesse associação entre níveis elevados de TGP nos doadores e HNANB nos receptores, e mais acentuadamente, reatividade para o anti-HBc e HNANB nos receptores,

ambos marcadores detectaram populações diferentes, atuando, pois, como variáveis independentes.

- h) que quando associados num mesmo doador (anti-HBc positivo e TGP aumentada), estes *marcadores indiretos* aumentaram os riscos de HNANB nos receptores.
- i) que como o anti-HBc foi o principal *marcador indireto* da transmissão de HNANB, a exclusão de doadores anti-HBc positivos previniria cerca de 43% das HNANB nos receptores, com uma perda de 4% das doações.

A comparação feita por Koziol e cols. (95), com o estudo de Stevens e cols. (94), mostra que ambos encontraram correlação entre presença de anti-HBc em doadores, e maior risco de desenvolvimento de HNANB nos receptores. Se o anti-HBc marca exposição sequencial ou concomitante ao VHB e ao agente da HNANB, então, o anti-HBs nos doadores (que é um indicador sensível para HVB no passado) deveria também se correlacionar com a ocorrência de HNANB nos receptores. Isto não foi observado nestes dois estudos, indicando que outros fatores, mais

do que a exposição coincidente às duas viroses, poderiam justificar o fato.

Koziol e cols. (95) sugeriram que o VHB e o VHNANB podem ter uma origem comum, como mostrado pelo encontro de DNA do VHB no soro e tecidos hepáticos de alguns indivíduos com HNANB (95).

Cabe ressaltar, que a perda de unidades de sangue pelos serviços hemoterápicos é de 1 a 3%, quando triados os doadores pelo aumento de TGP, e de 4 a 8% quando triados os doadores pelo anti-HBc (77, 80, 94, 95).

Para justificar a indicação de *marcadores indiretos*, na triagem dos doadores nos serviços hemoterápicos, segundo Koziol e cols. (95), é necessário lembrar a alta proporção de indivíduos acometidos pela HNANB-PT, que desenvolvem hepatites crônicas ou cirrose hepática. Koretz e cols. (96), seguindo prospectivamente indivíduos com HPT, encontraram somente 54% dos casos, evoluindo para remissão bioquímica espontânea dentro de três anos. A nível dos EUA, a introdução dos *marcadores indiretos* (anti-HBc e TGP), na triagem sorológica dos serviços hemoterápicos, representa uma redução aproximada de 50.000 novos casos de hepatites por ano (95).

Em 1986, Morris (97), ao contrário de Koziol e cols. (95), acreditava que a infecção dos doadores era simultânea para as duas hepatites (HVB e HNANB), e sugeria ser necessário conhecer a dosagem de anti-HBc IgM nos doadores, pois este, mais que o anti-HBc total, poderia estar relacionado ao desenvolvimento de HNANB em receptores.

Em atenção a esta observação, Koziol e cols. (98) reestudaram seus doadores (95), para pesquisar a presença do anti-HBc IgM, e encontraram 4 receptores que haviam recebido transfusões anti-HBc IgM positivas. Nenhum deles desenvolveu qualquer tipo de hepatite, contrariando a possibilidade levantada (97).

Em 1986, Aymard e cols. (99), na França, em 64 receptores de sangue, observaram 7,8% de HPT, sendo 20% delas devidas ao CMV (pela existência de epidemia com este vírus) e 80% diagnosticadas como HNANB. Nenhum dos casos de HNANB, nos receptores, havia recebido sangue anti-HBc positivo. Em outros 23 receptores de sangue, transfundidos com unidades positivas para o anti-HBc, também nenhum caso de HNANB se desenvolveu. Se o anti-HBc fosse utilizado como triagem, 20 doadores teriam sido descartados, sem qualquer redução da incidência de HNANB nos

receptores. Em vista disto, os autores descartaram a triagem sorológica pelo anti-HBc como método útil para diminuir casos de HNANB em receptores de sangue, na França.

Em 1988, Sugg e cols. (100) observaram na Alemanha Ocidental, 16 casos de HPT entre 417 receptores de sangue, sendo 1 (6,25%) causado pelo VHB e 15 (93,75%) diagnosticados como HNANB. Dos indivíduos que receberam unidades negativas para o anti-HBc, 4,2% desenvolveram HNANB, enquanto 13,7%, dos receptores de pelo menos uma unidade anti-HBc positiva, apresentaram HNANB. Não houve relação entre o número de unidades transfundidas e a frequência de HNANB nos receptores. Encontrou-se também que o anti-HBc, na triagem, eliminaria 4,2% dos doadores, reduzindo a incidência de HNANB-PT em 42%.

Em 1989, Hoyos e cols. (101), na Espanha, também notificaram resultados do seguimento prospectivo de 112 receptores de transfusões. O diagnóstico de HPT baseou-se no encontro de níveis de TGP iguais ou superiores a 2,5 vezes seu valor normal. A prevalência do anti-HBc entre os doadores foi de 17,3% (com o anti-HBs também positivo em 82,15%). Ocorreu 11,6% de HPT entre os receptores, sendo 7,69% dos casos devido ao VHB e 92,3% dos mesmos associados à HNANB. Entre os receptores de

unidades anti-HBc negativas, observou-se 14,3% de HPT (2% causadas pelo VHB e 14,3% devidas à HNANB), enquanto nos receptores, de no mínimo uma unidade anti-HBc positiva, ocorreu 7,93% de HPT, todas diagnosticadas como HNANB.

Sobre o estudo espanhol cabe destacar:

- a) existe maior incidência de HPT, na Espanha, quando comparada à Austrália (89), à Holanda (91) e à Alemanha Ocidental (100) que apresentaram incidências variando de 2 a 4%.
- b) o volume de sangue transfundido não se correlacionou com o aumento do número de casos de HPT, como observado anteriormente (94, 95).
- c) os resultados contrastaram com o observado nos EUA, onde houve relação entre a presença do anti-HBc nos doadores e HNANB nos receptores (94, 95).
- d) os resultados obtidos não indicaram que, na Espanha, o anti-HBc realizado nos doadores pudesse prevenir casos de HNANB nos receptores.

e) a alta prevalência de anti-HBc, nos doadores espanhóis (17,3%), quando comparada com outras áreas (como por exemplo, 7,6% nos EUA (84) ou 2,4% na Holanda (81)), produziria uma perda de grande volume de doações, sem diminuição das HNANB pós-transfusionais, se o anti-HBc fosse introduzido nas triagens sorológicas dos doadores.

Em 1989, Ohto e Ninomiya (102), no Japão, estudaram 110 receptores de sangue, tendo encontrado:

- a) que 14,5% dos mesmos desenvolveram HNANB.
- b) maior número de HPT nos receptores, diretamente relacionado com o aumento no número de unidade transfundidas.
- c) que 9,7% dos doadores foram anti-HBc positivos.
- d) que 17,4% dos receptores, de no mínimo uma unidade anti-HBc positiva, desenvolveram HNANB, enquanto ocorreram 18,6% de HNANB, nos receptores de unidades anti-HBc negativas.

e) que receptores de unidades com TGP maior que 41 UI/l desenvolveram cerca de duas vezes mais HPT, que receptores de unidades com TGP normal.

Baseados nos resultados acima, os autores concluíram que, no Japão, o anti-HBc não deveria ser usado como marcador indireto das HNAHB.

Nos EUA, Troise & Hollinger (103) propuseram que a triagem sorológica para o anti-HBc, nos bancos de sangue, fosse feita através do teste de ELISA ou do RIE. Comparando os dois métodos, consideraram que ambos eram virtualmente idênticos, quanto à sensibilidade e à especificidade para a pesquisa do anti-HBc.

Schmidt e cols. (104) pesquisaram o anti-HBc, através do teste de RIE, em 1367 doadores repetidamente reativos pelo método de ELISA. Destes, 984 foram confirmados pelo RIE e por isto, os autores propuseram que todo teste anti-HBc positivo, pelo método de ELISA, fosse confirmado pelo RIE, nos bancos de sangue.

A Cruz Vermelha, que processa 50% das transfusões nos EUA, estudou 107.473 doadores voluntários e encontrou

prevalências para o anti-HBc, variando regionalmente de 0,55 a 6,38% (média de 2,6%). Segundo dados desta organização, a adoção do anti-HBc, em triagens sorológicas nos bancos de sangue, descartaria 160.000 unidades por ano. Quanto aos dois testes empregados (RIE e ELISA), apenas 3 entre 986 doadores apresentaram resultados discrepantes. A Cruz Vermelha considerou os dois testes equivalentes para a prevenção das HANB-PT, e adotou o teste de ELISA em suas triagens (105).

Dois anos após, nos EUA, a mesma Cruz Vermelha testou 2.300.000 doadores de sangue para a presença do anti-HBc, pelo método de ELISA, e notou que 85% dos doadores inicialmente positivos para o anti-HBc, assim se apresentaram nas próximas doações (106).

Em 1989, Choo e cols. (107), nos EUA, a partir de plasma de chimpanzés contendo o agente da HANB, construíram uma livraria de DNA. Esta livraria de DNA, reagindo com soro de um paciente com HANB crônica, permitiu aos autores isolarem um clone de DNA complementar. Observou-se que este clone não era derivado do DNA do hospedeiro, mas sim, das moléculas de RNA presente nas HANB, sendo portanto, originário do genoma do VHNAB. A partir deste momento, a HANB foi denominada HVC. O HVC é pro-

vavelmente um togavírus, com menos de 80 nm de diâmetro, e parece possuir um envelope lipídico que contém um cordão de RNA em seu genoma.

A descoberta do VHC, 24 anos após Blumberg e cols. terem relatado o encontro do antígeno Austrália (24), e 16 anos após a descoberta do VHA por Feinstone e cols. (52), encerrou, talvez, uma das etapas mais longas e importantes do estudo das HPT.

Ainda em 1989, Kuo e cols. (108) desenvolveram reações específicas (ELISA e RIE) para pesquisar o anticorpo anti-VHC, baseadas num polipeptídeo sintetizado em fungos, a partir de clones recombinantes do VHC. Este ensaio, realizado em 7 soros que haviam produzido HNANB em chimpanzés, detectou o anti-VHC em 6 (todos provenientes de casos crônicos de HNANB), tendo apenas um (proveniente de caso agudo de HNANB) se apresentado negativo para o anti-VHC. Estudando na sequência, 10 receptores de sangue que haviam adquirido HNANB-PT, os autores encontraram que:

- a) o anti-VHC esteve presente (em pelo menos uma das unidades) nos produtos transfundidos a 9 receptores e ausente em 1 dos ca-

805.

- b) houve soroconversão para o anti-VHC em 30, 90 e 100% dos casos, respectivamente aos 3, 6 e 12 meses após as transfusões.
- c) não ocorreu positividade para o anti-VHC no grupo controle infectado com o VHA ou VHB.
- d) a prevalência do anti-VHC, em doadores voluntários, com TGP normal e anti-HBc negativo, foi de 0,5%; enquanto nos doadores com TGP maior que 45 UI/l e anti-HBc reagente, chegou a 44%.

Prosseguindo os estudos, Kuo e cols. (108) detectaram o anti-VHC em 71% dos americanos, em 84% dos italianos e em 78% dos japoneses com HNANB-PT crônicas. Esta positividade para o anti-VHC foi de apenas 15% entre japoneses com HNANB agudas ou curadas. Os autores interpretaram que a pequena positividade do anti-VHC, nos casos agudos ou em resolução, era devida a uma muito baixa estimulação sobre o sistema imune, diferentemente do que ocorre nas infecções persistentes ou crônicas pelo VHC. Concluíram ser o VHC, o mais frequente agente etiológico das HNANB através do mundo.

Em 1989, na Espanha, Esteban e cols. (109), utilizando o teste de RIE, encontraram 85% de positividade para o anti-VHC em casos de HNANB-PT. A soroconversão para o anti-VHC ocorreu, em 38% dos receptores com HVC, nos primeiros três meses após as transfusões. Seis meses após o episódio transfusional, 94% dos casos de HVC já haviam soroconvertido, tendo, os últimos dois casos, tornado-se anti-VHC positivos, aos 9 e 12 meses após as transfusões. O anti-VHC foi positivo em 62% dos doentes crônicos de HNANB, em 70% de drogaditos, em 64% de hemofílicos, em 20% de hemodialisados, em 8% de homossexuais masculinos, em 44% dos casos de HCA auto-imunes e em 1,2% de indivíduos normais.

Van Der Poel e cols. (110), na Holanda, através da reação de RIE, encontraram positividade de 45% para o anti-VHC, entre portadores de HNANB-PT, tendo 72% recebido transfusões com produtos anti-VHC positivos. Houve correlação positiva para a presença do anti-VHC e aumento de TGP, nos doadores implicados nas transmissões de HNANB. Não observaram relação entre os anticorpos anti-HBc e anti-VHC nestes doadores.

Na Alemanha Ocidental, a prevalência para o anti-VHC (ELISA) variou de 0,24 a 0,79%, entre doadores de san-

gue (111). O anti-VHC foi positivo em 20% dos casos agudos e em 79% dos casos crônicos de HNANB-PT (112).

Na França, a prevalência para o anti-VHC (ELISA) foi de 0,68% entre os doadores de sangue, e o anti-VHC esteve presente em 2,95% dos doadores com *marcadores indiretos* (TGP e anti-HBc). Esta frequência de correlação, entre anti-VHC e *marcadores indiretos* das HNANB, é 10 a 20 vezes menor que a observada nos EUA (113).

Semelhante à prevalência francesa, para o anti-VHC, foi a prevalência média de 0,87% encontrada na Itália (114), onde se observou ainda, 92% de positividade para o anti-VHC entre casos de HNANB (115).

Em 1990, em Taiwan, na China, os doadores de sangue apresentaram prevalência de 2% para o anti-VHC. Entre chineses, com níveis de TGP maiores que 45 UI/l, esta positividade para o anti-VHC chega a 10%. A população de Taiwan apresenta 86,4% de prevalência para os marcadores da HVB (com cerca de 18,6% da população positiva para o HBsAg), o que torna impensável utilizar o anti-HBc como teste de triagem para HNANB. Neste país, a frequência de HPT é também alta (16,5%), e a TGP é considerada como o *marcador indireto* mais importante para as

HNANB (116).

Na China, 12 doadores contaminados num centro de plasmaferese desenvolveram HVC com período de incubação médio de 35 dias. Todos os doadores soroconverteram para o anti-VHC aos 18 meses pós-exposição. Durante a fase aguda, 8% tornaram-se positivos; e aos 8 meses, cerca de 70% haviam soroconvertido. Um terço dos doentes evoluíram para hepatites crônicas, tendo o restante normalizado seus níveis de TGP, nos primeiros 6 meses de doença (117).

Katayama e cols. (118) encontraram no Japão:

- a) 1,5% de doadores positivos para o anti-VHC.
- b) maior positividade do anti-VHC nos doadores com TGP aumentada.
- c) 70% dos doadores anti-VHC positivos tinham níveis normais de TGP.
- d) entre 16 casos de HNANB-PT, 15 (93,7%) mostraram-se positivos para o anti-VHC e apenas 1 (6,3%) negativo, sendo que todos estes receptores haviam recebido pelo menos 1 unidade de sangue anti-VHC positiva.

e) a maioria dos doadores implicados na transmissão de HNANB-PT tem anticorpos anti-VHC.

O estudo da população de hemofílicos nos EUA mostrou que 76,3% são positivos para o anti-VHC. Quando comparadas as populações anti-VHC positiva e anti-VHC negativa, para as presenças concomitantes do anti-HBc e do anti-HBs, encontrou-se grande associação entre estes dois marcadores e a presença do anti-VHC (117).

Em 1990, Weiner e cols. (120) estudaram a presença do VHC no plasma (RIE) e fígado (PCR) de indivíduos cronicamente acometidos pela HNANB. Houve positividade para o anti-VHC, no soro, em 62,5% dos indivíduos. A maioria possuía sequências do VHC nos hepatócitos, inclusive alguns indivíduos negativos para o anti-VHC no soro. A ausência de positividade, no sangue ou plasma, pelo RIE, e a presença de sequências virais do VHC no fígado (PCR) foram notadas em chimpanzés e em doentes com HVC-PT agudas. O anti-HVC, encontrado no soro de doentes com HNANB-PT, marcaria a presença de viremia e infectividade, podendo a prevalência do VHC ser subestimada, quando só é utilizada a pesquisa do vírus no sangue.

Em Amsterdam, Holanda, Van Der Poel e cols. (121) encontraram 0,7% de doadores positivos para o anti-VHC, e 67% de positividade para o anti-VHC em casos de HNANB-PT. O seguimento dos doadores anti-VHC positivos mostrou que 50% perdeu sua reatividade inicial para o anti-VHC, total ou intermitentemente, com o passar do tempo. A introdução do anti-VHC, na triagem de doadores, levaria à perda de 0,7% das doações. Não se encontrou relação entre a presença do anti-HBc e do anti-VHC, nos doadores que transmitiram HVC aos receptores.

Alter e cols. (122), nos EUA, examinando doadores e receptores com HNANB, encontraram soroconversão para o anti-VHC em 100% dos casos crônicos e em 60% dos casos agudos. A soroconversão foi tardia, surgindo, em média, 5 meses após a transfusão, ou 3 meses e meio após o início dos sintomas. Um dos receptores demorou um ano para soroconverter. Os anticorpos anti-VHC persistiram, em mais de 90% dos casos crônicos, por vários anos (média: 7 a 12 anos); e desapareceram, em 60% dos casos com doença aguda curada, cerca de 4 anos após. Analisando os doadores, cujos produtos foram transfundidos aos receptores que desenvolveram HVC, os autores notaram que o anti-VHC estava presente em 88% destas transfusões. Entre os doadores anti-VHC

positivos, notou-se 54% reagentes para o anti-HBc.

Como o VHC é o maior agente das HPT, Alter e cols. (122) consideraram ser pertinente o uso do anti-HBc nas triagens sorológicas dos serviços hemoterápicos, pois, cerca de metade dos doadores anti-VHC positivos pode ser detectada com o anti-HBc.

Revisados os principais dados da literatura médica sobre as HPT, dentro de uma abordagem histórica, e buscando correlacionar a descoberta dos vários agentes etiológicos, com os conhecimentos da época, desembocamos numa questão contemporânea sobre as relações entre a presença do anti-HBc e do anti-VHC em doadores, e o desenvolvimento de HVC nos receptores de transfusões de sangue.

Como se viu, muitos países, através de vários pesquisadores, estabeleceram as relações entre *marcadores indiretos* e HANB (ou HVC) nos receptores. Em alguns, como os EUA, a Austrália e a própria Alemanha Ocidental, tais relações foram positivas. Em outros, como a Espanha, a Holanda, a França, a Noruega e o Japão, estas relações não foram estabelecidas.

No Brasil, infelizmente, esta discussão não se fez, talvez pela ausência de trabalhos prospectivos com doado-

res e receptores de sangue. Ao iniciarmos o presente estudo, buscávamos somente estabelecer as relações entre a presença do anti-HBc nas unidades transfusionais e as HPT nos nossos receptores de sangue.

Com a caracterização da HVC, e o desenvolvimento do teste para a pesquisa do anti-VHC, no ano de 1989, pudemos então enriquecer este estudo, pois passamos também a pesquisar, nos nossos doadores e receptores, a presença deste marcador.

Os dados encontrados neste trabalho permitirão comparações com as observações realizadas em outros países, como veremos adiante.

III - OBJETIVOS

O presente trabalho tem por objetivos:

- a) determinar a prevalência dos principais marcadores para a HVB (HBsAg e anti-HBc) e para a HVC (anti-VHC) em doadores de sangue do Hemocentro-Campinas;
- b) estudar prospectivamente receptores de transfusões, buscando detectar a ocorrência de HPT entre os mesmos, e pesquisar suas etiologias;
- c) investigar se o anti-HBc presente em unidades transfusionais se correlaciona com o desenvolvimento de HPT nos receptores, e se este teste pode ser usado como *marcador indireto* das HVC em bancos de sangue, no nosso meio;
- d) investigar se o anti-VHC presente em unidades transfusionais se correlaciona com o desenvolvimento de HVC nos receptores, e se este teste deve ser usado como marcador das HVC em bancos de sangue, no nosso meio;
- e) determinar o tempo decorrido entre o episódio transfusional e as principais alterações laboratoriais observadas nos receptores com

HVC;

- f) propor mecanismos práticos para abordagem das HFT, destacando os aspectos referentes ao diagnóstico, prevenção da transmissão e seguimento pós-transfusional dos receptores de sangue no Brasil.

IV - CASUÍSTICA E MÉTODOS

Determinamos em 29.833 doadores voluntários de sangue as prevalências do HBsAg e do anti-HBc, pesquisando também o anti-HBs nos indivíduos anti-HBc positivos.

Estudamos prospectivamente 111 receptores de transfusões através de dosagens mensais de TGD e TGP. Nestes receptores e nos 799 doadores associados, pesquisamos o anti-HBc e o anti-VHC para avaliarmos a transmissão de HPT.

O presente estudo foi realizado em três fases distintas. Na primeira, estudamos sequencialmente 29.833 doadores voluntários de sangue, do Hemocentro-UNICAMP, de outubro de 1985 até dezembro de 1989. Além da triagem sorológica habitual para Chagas, sífilis, HIV e VHB (pesquisa do HBsAg no soro), pesquisamos, fora da rotina, a presença do anti-HBc total no soro. O anti-HBs foi pesquisado em 2783 doadores anti-HBc positivos. Cumpre ressaltar que a pesquisa destes dois marcadores (anti-HBc e anti-HBs) não estava na rotina do Hemocentro e visou basicamente fornecer dados para este estudo.

A pesquisa do HBsAg, nos doadores, foi feita até junho de 1986, pelo método de ELISA com anticorpos policlonais ("AUSZYME", ABBOTT) e a partir daí, também pelo método de ELISA, com anticorpos monoclonais ("AUSZYME MONOCLONAL", ABBOTT). As pesquisas do anti-HBc ("CORZYME", ABBOTT) e do anti-HBs ("AUSAB", ABBOTT) também foram realizadas pelo método de ELISA.

Todos os procedimentos técnicos, relativos aos testes imunológicos citados, foram realizados na seção de Sorrologia do Hemocentro, seguindo-se as especificações técnicas dos fabricantes dos reagentes e aparelhos empregados. Utilizaram-se controles positivos e negativos em todas as baterias de testes, sendo os resultados relacionados como: reagentes, não reagentes e inconclusivos. Todas as amostras reagentes ou inconclusivas foram retestadas em duplicata e só tiveram seus resultados confirmados quando pelo menos um dos resultados do re-teste mostrou-se concordante com o inicial. Se uma amostra inicialmente reagente apresentasse no re-teste, outro resultado que não este, era considerada negativa (quando ambos resultados fossem negativos) ou inconclusiva (quando apresentasse dois resultados inconclusivos ou quando mostrasse um resultado inconclusivo e outro negativo).

Amostras inicialmente inconclusivas que no re-teste fossem duplamente reagentes, duplamente não reagentes, ou ainda duplamente inconclusivas, foram assim rotuladas. Por outro lado, se uma amostra inicialmente inconclusiva teve um resultado positivo e outro negativo no re-teste, foi considerada inconclusiva. Estes critérios foram adotados para todos os exames realizados, pelo método de ELISA, neste estudo.

Na segunda fase, iniciada em abril de 1989 e encerrada em dezembro de 1990, estudamos prospectivamente indivíduos de ambos os sexos, que receberam transfusões de sangue ou derivados nos dois Hospitais da Área de Saúde da UNICAMP: o Hospital das Clínicas e o Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM). Quando da indicação de transfusões, separavam-se duas alíquotas dos receptores, sendo uma enviada à seção da Sorologia do Hemocentro, para as pesquisas do HBsAg, do anti-HBc e do anti-HBs e a outra endereçada ao Laboratório Central do HC-UNICAMP, para dosagens de TGO e TGP. As dosagens de TGO e TGP foram realizadas por aparelho de automação ("COBAS-MIRA", ROCHE), seguindo-se as especificações do fabricante. O valor normal da TGO e TGP é de até 22 UI/l. Num pequeno número de receptores de sangue, as amostras referidas foram colhidas em até no máximo 15

dias após a transfusão, geralmente devido a problemas técnicos ou operacionais com a primeira amostra (hemólise, extravio ou quantidades insuficientes). Esta primeira amostra foi chamada de amostra zero (A0).

Paralelamente, através de enfermeira colaboradora, todos os doentes transfundidos nestes dois hospitais eram visitados e informados sobre as transfusões recebidas. Destacava-se para os mesmos, a ausência de marcadores confiáveis para a triagem das HNAHB nos bancos de sangue e o risco potencial de aquisição das mesmas. Os objetivos desta pesquisa eram apresentados, propondo-se, então, a participação voluntária e cooperativa no estudo.

As consultas no Ambulatório de HFT do HC-UNICAMP eram então marcadas para os interessados em participar; porém, boa parte dos concordantes na abordagem inicial nas enfermarias deixou de comparecer à primeira consulta ambulatorial, ou abandonou o seguimento proposto de 180 dias após a transfusão.

Neste seguimento programava-se a realização de cinco consultas ambulatoriais com coletas de exames, no período referido, com intervalos mensais.

Nas consultas, indagava-se objetivamente acerca de sinais e sintomas de hepatites e coletavam-se amostras de sangue para as pesquisas do HBsAg, do anti-HBc, do anti-HBs e das enzimas TGO e TGP nos receptores. Através da assistente social, os receptores eram contactados e reconvocados, durante os seis meses de seguimento após a transfusão índice.

Os receptores que por vontade própria compareceram à primeira consulta foram inseridos no estudo, desde que preenchessem os critérios de inclusão.

Os dados relativos aos doadores associados a cada caso, foram levantados e anotados em fichas, constando: número de doadores envolvidos, tipo de produto transfundido, quantidade de unidades recebidas e a presença ou ausência do anti-HBc nas unidades transfundidas.

Os receptores distribuíam-se por dois grupos: um que só recebeu unidades anti-HBc negativas e outro que recebeu no mínimo uma unidade de sangue anti-HBc positiva, sendo nestas, também pesquisada a presença do anti-HBs.

Nas consultas subsequentes, repetia-se o mesmo procedimento até completarem-se os seis meses após as transfusões. Alguns doadores que adquiriram HPT retornaram em interva-

los menores que o estabelecido.

Ao final, tivemos, no mínimo, seis amostras de sangue naqueles que completaram o seguimento prospectivo, conforme indicado abaixo:

- a) amostra zero do receptor: coletada no período pré-transfusional ou no máximo nos primeiros 15 dias após a transfusão ter sido efetuada.
- b) amostra um do receptor: coletada na primeira consulta ambulatorial, ao redor de 30 dias após a transfusão.
- c) amostra dois do receptor: coletada na segunda consulta ambulatorial, ao redor de 60 dias após a transfusão.
- d) amostra três do receptor: coletada na terceira consulta ambulatorial, ao redor de 90 dias após a transfusão.
- e) amostra quatro do receptor: coletada na quarta consulta ambulatorial, ao redor de 120 dias após a transfusão.

f) amostra cinco do receptor: coletada na quinta consulta ambulatorial, ao redor de 180 dias após a transfusão (ou no máximo 210 dias após o episódio transfusional).

Foram incluídos, de maneira sequencial, e assim numerados, todos os receptores que compareceram à primeira consulta ambulatorial previamente marcada, independentemente da procedência, do sexo, cor ou credo religioso. Foram excluídos do seguimento, antes da primeira consulta, os pacientes recém-nascidos e os menores de quatorze anos de idade. Alguns receptores que se dispuseram a participar, mas que não dispunham de recursos para pagamento de transporte e alimentação, receberam algum tipo de ajuda financeira, do Serviço Social do HC-UNICAMP, com fornecimento de passagens e refeições nos dias das consultas.

Foram excluídos do seguimento:

- a) todos os receptores cuja patologia de base revelaram estádios finais de doenças graves.
- b) os que não compareceram às consultas posteriores.

- c) os que haviam recebido transfusões de sangue nos últimos seis meses, em outros hospitais, antes da internação no HC-UNI-CAMP ou CAISM.
- d) os portadores de doenças hematológicas ou neoplásicas submetidos a quimioterapia (a menos que tivessem contraído HPT antes deste tratamento).
- e) os receptores com patologias hepáticas previamente documentadas que pudessem comprometer a interpretação de exames laboratoriais.
- f) os receptores alcoólatras com TGP maior que 22 UI/l.
- g) os receptores de transfusões com todas as unidades provenientes de outros bancos de sangue.

Durante o período de internação, alguns receptores foram transfundidos por vários dias seguidos. Foram excluídos os que receberam unidades transfusionais por mais de 15 dias, contados a partir do primeiro episódio transfusional.

Todo receptor de pelo menos uma unidade anti-HBc positiva, durante o período referido acima, foi assim rotulado e diferenciado daqueles que receberam todas as unidades anti-HBc negativas.

No caso de receptores de alguma unidade transfusional, onde não foi possível realizar-se a pesquisa do anti-HBc, optou-se pela exclusão, a menos que o mesmo tivesse recebido outra unidade positiva para o anticorpo. O receptor foi então considerado exposto, independentemente do estado sorológico para o anti-HBc naquela unidade desconhecida.

Os receptores de sangue, em cujas amostras zero (A0), foram encontrados valores para TGO ou TGP maiores que o dobro do valor normal de 22 UI/l, foram excluídos do seguimento. Os receptores, nos quais não foi possível conhecer-se os valores de TGO ou TGP na amostra zero, foram excluídos, a menos que a amostra subsequente (A1) exibisse valores normais (menor ou igual a 22 UI/l).

Receptores em que eram desconhecidos dois valores em amostras sequenciais de TGO ou TGP foram também excluídos. Aqueles receptores, que, durante o seguimento, não apresentaram uma das amostras intermediárias para as transaminases, fo-

ram excluídos, sempre que o intervalo de tempo entre as amostras imediatamente anteriores e posteriores à faltante, excedeu quarenta e cinco dias.

Foram excluídos, também, todos os receptores de sangue que na amostra zero apresentaram-se reagentes para a pesquisa do HBsAg, e incluídos todos os não reagentes, independentemente do resultado da pesquisa do anti-HBc e do anti-HBs nesta amostra.

Na terceira fase do estudo, iniciada no segundo semestre de 1990, pesquisou-se em todas as amostras dos receptores, e dos doadores a eles relacionados, a presença do anti-VHC, também pelo método de ELISA ("anti-HCV", ABBOTT), seguindo-se as técnicas descritas anteriormente em relação à interpretação dos resultados e sempre de acordo com os padrões técnicos estabelecidos pelos fabricantes dos reagentes e equipamentos utilizados.

Foram considerados casos de HFT, todos os receptores que apresentaram pelo menos uma das dosagens mensais de TGP maior ou igual a 70 UI/l, desde que na amostra seguinte, mantivessem esta elevação de TGP, em qualquer nível acima do limite superior da normalidade (22 UI/l), independentemente de sorocon-

verterem para o VHB ou VHC. Também foram considerados casos de HPT, aqueles receptores que somente soroconverteram para o VHB ou para o VHC durante o seguimento, independentemente dos níveis de TGP nas várias amostras sequenciais.

Deste modo, foi possível relacionar-se o aumento de transaminases com o resultado das provas sorológicas para o VHB (pesquisas do HBsAg, do anti-HBc e do anti-HBs nos doadores e receptores) e para o VHC (pesquisa do anti-VHC em doadores e receptores).

Os receptores inicialmente rotulados como HPT que apresentaram em pelo menos uma das amostras do seguimento a TGP excedendo 70 UI/l, mas que não tiveram soroconversão documentada para o VHB ou para o VHC, tiveram suas amostras sorológicas pesquisadas para a presença do VHA e do CMV. Para o VHA, realizaram-se as pesquisas do anti-VHA ("HÀVAB-EIA", ABBOTT) e da IgM anti-VHA ("HÀVAB-M EIA", ABBOTT) pelo método de ELISA. Em relação do CMV, foram pesquisadas a IgM anti-CMV ("ETI-CYTOK-M reverse", SORIN) e a IgG anti-CMV ("ETI-CYTOK-G", SORIN), ambas pelo método de ELISA. Nestes casos, também seguiram-se as técnicas e os padrões estabelecidos pelos fabricantes dos reagentes e equipamentos, tendo a interpretação dos testes sido realizada como já re-

ferido.

Cabe ressaltar que o anti-VHC por ELISA ("anti-HCV", ABBOTT) foi pesquisado em 769 das 799 unidades transfundidas aos receptores incluídos no estudo. Estas amostras estavam estocadas, desde o início do trabalho, em *freezers*, a menos 20 graus Celsius negativos, juntamente com todas as amostras coletadas periodicamente dos receptores.

Desde o início do trabalho com os receptores (abril de 1989) até sua finalização (dezembro de 1990), 330 deles foram convocados para participarem. Destes 330, 85 (26%) faltaram à primeira consulta ambulatorial agendada. Outros 66 abandonaram o seguimento ambulatorial (42 na segunda consulta, 13 na terceira consulta, 6 na quarta consulta e 5 na última consulta). Com isto, tivemos 151 (46%) receptores que, apesar de orientados e reconvocados, não completaram o seguimento. Dos 179 receptores restantes, 68 foram excluídos: 17 devido a óbito, 21 por faltarem a consultas intermediárias e 30 porque apresentaram condições clínicas que não preenchiam os critérios de inclusão estabelecidos. Assim, pudemos completar o seguimento pós-transfusional, estabelecido anteriormente, em 111 receptores. Estes 111 indivíduos receberam unidades transfusionais provenientes de 799 doadores,

com variações quantitativas e qualitativas, de acordo com as suas necessidades individuais.

Entre os 111 receptores, 46 eram do sexo masculino e 65 do sexo feminino, tendo a idade dos mesmos variado dos 15 aos 71 anos, com mediana de 40 anos.

V - RESULTADOS

Como se observa na Tabela V.1, dos 29.833 doadores testados para o HBsAg e para o anti-HBc (entre 1985 e 1989), 453 mostraram-se HBsAg positivos, resultando uma prevalência de 1,52%. A prevalência para o anti-HBc foi de 11,05% (3.299/29.833). A combinação HBsAg negativo e anti-HBc positivo apresentou uma prevalência de 10,2% (3.037/29.833) entre doadores.

Entre 2.783 indivíduos que exibiram o padrão imunológico HBsAg negativo/anti-HBc positivo, tivemos 2.279 (81,9%) concomitantemente positivos para o anti-HBs e 504 (18,1%) anti-HBs negativos.

Na Tabela V.2 apresentamos os valores das prevalências para os marcadores anti-HBc e anti-VHC nas unidades transfundidas aos 111 receptores acompanhados no presente estudo. No total, utilizaram-se 799 unidades transfusionais para os 111 receptores, com média de 7,2 unidades transfusionais para cada receptor de sangue ou derivados. Destas 799 unidades, não foi possível conhecer-se os resultados do anti-HBc em 19 e do anti-VHC em 30. Pela Tabela V.2 nota-se que a prevalência para o anti-HBc nas unidades transfundidas foi de 9,0%, e de 2,1% para o anti-VHC.

O gráfico V.1 mostra os 111 receptores que completaram o seguimento, discriminados em três categorias: a) os que na conclusão do seguimento tiveram documentada a viragem sorológica para o marcador da HVC; b) os que desenvolveram viragem sorológica para os marcadores da HVB; c) os que não tiveram viragem sorológica documentada. Foram relacionados ainda os receptores, segundo a exposição prévia ao anti-HBc, ao anti-VHC e os sem exposição. Estão anotados, em alguns casos, com uma interrogação, aqueles indivíduos nos quais não foi possível recuperar-se as amostras de sangue dos doadores para a pesquisa do anti-VHC. Este gráfico fornece uma visão geral da evolução de todos os casos seguidos, categorizados segundo a exposição e a ocorrência de soroconversão. Estão anotados também os níveis de TGP detectados nos receptores, durante o seguimento.

Na tabela V.3, os receptores diagnosticados como HPT estão distribuídos segundo os critérios estabelecidos e de acordo com a exposição dos mesmos a produtos transfusionais anti-HBc negativos ou positivos. Entre os 111 receptores, 44 receberam pelo menos uma unidade anti-HBc positiva e 67 foram transfundidos com unidades anti-HBc negativas. Entre os 67 receptores de transfusões negativas para o anti-HBc, ocorreram 4 (6,0%) casos de HVC e nenhum caso relacionado ao VHB ou a outro agente, e no total tivemos 4

(6,0%) receptores com HPT. 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 sorologicamente negativo para o VHA, VHB, VHC e CMV. Os dados mostram que 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 6,0% respectivamente). Quando consideramos a HVC, nota-se que a incidência da mesma foi 4,5 vezes maior entre os receptores que receberam pelo menos uma unidade transfusional anti-HBc positiva, quando comparado à incidência de HVC entre receptores de todas as unidades anti-HBc negativas.

Ainda na Tabela V.3, é possível estimar-se a eficiência potencial da triagem de doadores de sangue com o anti-HBc para reduzir a incidência de HVC. 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).

A eficácia da triagem de doadores com o anti-HBc também pode ser avaliada pela evolução da HVC nos receptores. Entre os 16 casos de HVC, 12 receberam no mínimo uma unidade anti-HBc positiva; então, o teste anti-HBc apresentou 75% de sensibilidade. Tivemos 95 receptores livres da HVC, e, entre estes, 63 receberam todas as unidades anti-HBc negativas, o que nos confere uma especificidade de 66,3%. Como se nota, ainda, 32 (72,7%) dos 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 V.4, distribuímos os receptores diagnosticados como HPT segundo os critérios estabelecidos e de acordo com a exposição dos mesmos a produtos transfusionais anti-HVC negativos ou positivos. Neste caso, nos 111 receptores, tivemos:

- a) 13 receptores que receberam pelo menos uma unidade anti-HVC positiva;
- b) 84 que receberam todas as unidades anti-HVC negativas;
- c) 14 que receberam pelo menos uma unidade desconhecida e por isso não estão incluídos na tabela. Isto possibilitou, analisarmos 97 re-

ceptores. Ocorreram 12 (12,4%) casos de HPT entre os 97 receptores analisados. 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-VHC positivas, quando comparados aos que receberam todas as unidades negativas para o anti-VHC (69,2% e 2,4% respectivamente).

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

A eficácia do anti-VHC nas triagens sorológicas pode também ser avaliada pela evolução da HVC nos receptores. Dos 11

casos de HVC, 9 receberam pelo menos uma unidade anti-VHC positiva, o que confere ao teste anti-VHC uma sensibilidade de 82% (9/11). Entre os 97 receptores analisados, tivemos 86 casos livres de HVC; então, a especificidade para o anti-VHC foi de 88,6% (86/97). Como se nota, 4 (30,8%) dos receptores de unidades anti-VHC positivas não desenvolveram HVC, o que confere ao teste um valor preditivo de 69,2%.

Na tabela V.5, relacionamos os receptores que desenvolveram HPT segundo os critérios estabelecidos (elevações de TGP com ou sem soroconversão para VHB ou para VHC, ou receptores que soroconverteram para um dos vírus, mesmo com transaminases normais). Como se nota, dos 18 casos de HPT tivemos: 16 (89%) diagnosticados como HVC, 1 (5,5%) diagnosticado como HVB e 1 (5,5%) caso (receptor número 50) em que as sorologias para o VHB e o VHC foram sempre negativas. Este receptor apresentou, em todas as amostras, sorologia positiva para o VHA e para o CMV, às custas de IgG, com as dosagens de IgM constantemente negativas.

Dois receptores foram incluídos (números 37 e 95) como casos de HVC porque apresentaram soroconversão para o anti-VHC, durante o seguimento. Cabe observar que o receptor número 37 recebeu 2 unidades onde não foi possível pesquisar-se o anti-VHC,

enquanto o receptor número 95 foi transfundido com uma unidade anti-VHC positiva.

Entre os 18 receptores com HPT, 11 foram do sexo masculino e 7 do feminino. A mediana das unidades transfusionais recebidas pelos mesmos foi de 12 unidades e a faixa etária média observada foi de 40 anos.

Ainda na tabela V.5, nota-se que 5 casos (receptores números 23, 37, 66, 97 e 99) não tiveram todas as suas unidades pesquisadas para o anti-VHC. Nos 11 casos restantes com HVC, 9 (82%) receberam transfusões com pelo menos uma unidade anti-VHC positiva e 2 (18%) receberam apenas unidades anti-VHC negativas. O receptor que desenvolveu HVB (número 71) recebeu unidades positivas para o anti-HBc e para o anti-VHC.

Na tabela V.6, relacionamos os 16 receptores que preencheram os critérios diagnósticos de HPT. Como se nota, 14 (87,5%) apresentaram elevações de TGP e soroconversão para o anti VHC. Outros 2 (12,5%) receptores (números 37 e 95) não apresentaram alterações nos níveis de TGP, porém tiveram soroconversão documentada, 60 dias depois da transfusão (receptor número 37) e 150 dias depois da transfusão (receptor número 95). O receptor número 36 apresentou, a partir da quinta amostra, níveis de TGP elevados em compa-

ração às amostras anteriores, o que nos levou a segui-lo por um período maior que 180 dias. Este receptor teve soroconversão documentada para o anti-VHC, 352 dias após a transfusão.

Em relação aos intervalos entre os vários eventos assinalados, observamos: a) que o tempo decorrido entre a transfusão e o aumento de TGP, nos receptores, variou de 30 a 352 dias, com mediana de 71 dias; b) 77% dos receptores normalizaram os níveis de TGP num espaço de tempo de 42 a 203 dias após o pico da enzima, com mediana de 63 dias; c) 23% dos receptores não normalizaram os níveis de TGP até o término do seguimento (receptores números 36, 41 e 69); d) o receptor 36 permanecia com TGP aumentada (se considerarmos a amostra 4 como indicativa de HPT) 11 meses após o pico de TGP; e) o receptor número 41 apresentava-se com TGP alterada até 11 meses após o pico da enzima; f) o receptor número 69 permanecia com TGP aumentada na amostra An, colhida seis meses após a amostra A3; g) o intervalo de tempo entre a transfusão e a soroconversão para o anti-VHC variou de 61 a 352 dias, tendo em média ocorrido após 135 dias (a mediana deste intervalo foi de 124 dias); h) houve concomitância entre o maior valor de TGP e soroconversão para o anti-VHC em 28,6% dos receptores, tendo ocorrido soroconversão tardia para o anti-VHC em 71,4%; i) o intervalo de tempo observado nos indivíduos

com soroconversão tardia para o anti-VHC variou de 28 a 119 dias, contados a partir do maior valor de TGP observado, tendo ocorrido, em média, 67 dias após este pico.

Na tabela V.7, nota-se que quanto maior o número de unidades transfundidas, maior é o risco de aquisição de HPT pelos receptores. Nos receptores que receberam de 1 a 5 unidades houve 8% de frequência de HPT, enquanto que no grupo que recebeu mais de 5 unidades, esta frequência foi de 34,3% (4,3 vezes maior). No grupo que recebeu de 1 a 5 unidades, houve um risco de aquisição de HPT 6,3 vezes maior entre os que receberam pelo menos uma unidade anti-HBc positiva. Este risco, aumentado pela presença do anti-HBc, foi 1,5 vezes maior nos receptores de mais de 5 unidades.

Na tabela V.8, estão relacionados 11 dos 16 receptores que desenvolveram HVC pós transfusionais. Os outros 5 receptores (números 23, 37, 66, 97 e 99) não foram incluídos, porque receberam pelo menos uma unidade onde a pesquisa do anti-VHC não foi realizada. Como se nota, 9 (82%) receptores foram transfundidos com pelo menos uma unidade anti-VHC positiva e 2 (18%) receberam apenas unidades anti-HBc negativas. Nas 9 unidades anti-VHC positivas, pesquisamos se o anti-HBc também era reagente, e encontramos 4 (44,4%) concomitantemente positivas para estes dois marcadores.

Na tabela V.9, anotamos os receptores das 16 unidades anti-VHC positivas, referidas na tabela V.2, com suas evoluções clínicas. As 16 unidades foram transfundidas a 13 receptores, dos quais 9 (69,2%) desenvolveram eventos relacionados à HVC (doença ou infecção). Dos 4 (30,8%) receptores de pelo menos uma unidade anti-VHC positiva, e que não apresentaram HVC, tivemos 2 (receptores números 1 e 101) que desde a amostra zero eram anti-VHC positivos. Considerando, então, que 11 receptores eram susceptíveis, detectamos 9 (82%) casos de HVC entre os indivíduos que receberam unidades anti-VHC positivas.

Na tabela V.10, estão distribuídas as 769 unidades nas quais foi possível pesquisar-se o anti-HBc e o anti-VHC. O anti-VHC foi reagente em 5,9% das unidades anti-HBc positivas e em 1,7% das unidades anti-HBc negativas. O anti-VHC esteve presente nas unidades anti-HBc positivas numa frequência 3,5 vezes maior do que nas negativas.

TABELA V.1. - DISTRIBUIÇÃO DOS DOADORES TESTADOS SEGUNDO O TESTE
REALIZADO (HBsAg e anti-HBc). Campinas-SP, 1990.

HBsAg	anti-HBc				TOTAL
	POSITIVO		NEGATIVO		
	Nº	(%)	Nº	(%)	
POSITIVO	262	(7,94)	191	(0,72)	453 (1,52)
NEGATIVO	3037	(92,06)	26343	(99,28)	29833 (98,49)
TOTAL DE TESTES	3299	(11,05)	26534	(88,95)	29833 (100)

OBS: ENTRE 2783 DOADORES anti-HBc POSITIVOS/HBsAg NEGATIVOS TIVEMOS 2279 (81,9%) anti-HBs POSITIVOS E 504 (18,1%) anti-HBs NEGATIVOS.

**TABELA V.2 - DISTRIBUIÇÃO DAS UNIDADES TRANSFUNDIDAS
AOS 111 RECEPTORES, SEGUNDO O RESULTADO
DOS TESTES SOROLÓGICOS PARA O anti-HBc
E O anti-VHC. Campinas-SP, 1990.**

MARCADOR SOROLÓGICO	MARCADOR			
	anti-HBc		anti-VHC	
	Nº	(%)	Nº	(%)
POSITIVOS	70	(9,0)	16	(2,1)
NEGATIVOS	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 V.3 - DISTRIBUIÇÃO DOS RECEPTORES DE ACORDO COM OS TIPOS DE HEPATITES PÓS-TRANSFUSIONAIS OBSERVADAS, ASSOCIADAS À EXPOSIÇÃO AO anti-HBc. Campinas-SP, 1990.

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	(32,0)
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= NÚMERO DE RECEPTORES

TABELA V.4 - DISTRIBUIÇÃO DOS RECEPTORES DE ACORDO COM OS TIPOS DE HEPATITES PÓS TRANSFUSIONAIS
OBSERVADAS, ASSOCIADAS À EXPOSIÇÃO AO anti-VHC. Campinas-SP, 1990.

anti-VHC 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	(%)	
DOADOR anti-VHC POSITIVO (N=13)	01	(7,7)	09	(69,2)	--	--	10 (76,9)
DOADOR anti-VHC NEGATIVO (N=84)	--	--	02	(2,4)	--	--	02 (2,4)
TOTAL (N=97)	01	(1,0)	11	(11,3)	--	--	12 (12,4)

* N= NÚMERO DE RECEPTORES

TABELA V.5 - RECEPTORES QUE DESENVOLVERAM HPT DE ACORDO COM OS CRITÉRIOS DE ELEVAÇÕES DAS TRANSAMINASES E DE SOROCONVERSÃO PARA O VHB OU VHC, ASSOCIADAS AO TIPO DE EXPOSIÇÃO. Campinas-SP, 1990.

RECEPTOR (No)	IDADE (ANOS)	SEXO	NÚMERO DE UNIDADES TRANSFUSIONAIS RECEBIDAS	anti-HBc NAS UNIDADES TRANSFUSIONAIS		anti-VHC NAS UNIDADES TRANSFUSIONAIS		ELEVAÇÃO TGP		SOROCON- VERSÃO	
				POSITIVO (No)	NEGATIVO (No)	POSITIVO (No)	NEGATIVO (No)	DESCONHECIDO (No)	DESCONHECIDO (No)	VHB	VHC
14	47	M	29	04	25	-	01	27	01	SIM	(-)
15	61	F	05	01	04	-	01	04	-	SIM	(-)
23	32	M	04	01	02	01	-	03	01	SIM	(-)
36	52	M	08	01	07	-	01	07	-	SIM	(-)
37	41	M	04	-	04	-	-	02	02	NÃO	(-)
41	41	F	49	01	48	-	-	49	-	SIM	(-)
50	19	F	07	02	03	02	-	05	02	SIM	(-)
60	17	M	80	04	74	02	02	77	01	SIM	(-)
63	60	M	08	04	04	-	02	06	-	SIM	(-)
64	60	F	09	-	09	-	-	09	-	SIM	(-)
66	45	M	05	02	02	01	-	04	01	SIM	(-)
69	31	F	02	-	02	-	01	01	-	SIM	(-)
71	16	M	36	02	34	-	01	35	-	SIM	(-)
95	22	M	27	02	24	01	01	23	03	NÃO	(-)
97	30	F	02	01	-	01	-	01	01	SIM	(-)
99	51	M	12	-	12	-	-	10	02	SIM	(-)
110	45	F	48	02	43	03	02	43	03	SIM	(-)
111	52	M	09	02	07	-	01	08	-	SIM	(-)

TABELA V.6 -- EVOLUÇÃO LABORATORIAL DOS RECEPTORES COM HVC E INTERVALO DE TEMPO ENTRE OS VÁRIOS EVENTOS. Campinas-SP, 1990.

RECEPTORES Nº	INTERVALO DE TEMPO OBSERVADO ENTRE														
	TRANSF/ADMENTO					NORMALIZAÇÃO					TRANSF/SOROCONVERSÃO				
	NÍVEIS TGP DETECTADOS NAS VÁRIAS AMOSTRAS					TGP PARA NÍVEIS > QUE 70 UI/l (dias)					anti-VHC (dias)				
	A0	A1	A2	A3	A4	A5	A6	A7	An*						MAIOR VALOR TGP/ SOROCONVERSÃO anti-VHC (dias)
14	12	64	120	71	24	21	17	16	-	69	63	132	63		63
15	03	07	11	108	54	09	06	07	04	92	91	183	91		91
23	11	04	13	149	36	09	10	-	-	116	56	116		CONCOMITANTES	
36	26	18	18	22	40	50	38	80	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	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	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 É ÚLTIMA AMOSTRA OBTIDA DURANTE O SEGUIMENTO, VARIANDO SEU TEMPO CASO A CASO.

(a) PERMANECE MAIOR QUE 22 UI/l.

(b) NÃO APRESENTOU ELEVAÇÃO DE TGP DURANTE O SEGUIMENTO AMBULATORIAL.

(c) ABANDONOU O SEGUIMENTO AMBULATORIAL.

(**) MEDIDO NA AMOSTRA 2.

(***) MEDIDO NA AMOSTRA 3.

TABELA V.7 - DISTRIBUIÇÃO DOS RECEPTORES COM E SEM HPT DE ACORDO COM O VOLUME TRANSFUNDIDO E EXPOSIÇÃO AO anti-HBc. Campinas-SP, 1990.

NÚMERO DE UNIDADES TRANSFUSIONAIS RECEBIDAS E PERFIL anti-HBc	TOTAL DE RECEPTORES		RECEPTORES COM HPT		RECEPTORES SEM HPT	
	Nº	(%)	Nº	(%)	Nº	(%)
1 - 5	76	(8,0)	06	(8,0)	70	(92,0)
TODAS anti-HBc Ø	58	(3,5)	02	(3,5)	56	(96,5)
≥ 1 anti-HBc +	18	(22,2)	04	(22,2)	14	(77,8)
≥ 5	35	(34,3)	12	(34,3)	23	(65,7)
TODAS anti-HBc Ø	08	(25,0)	02	(25,0)	06	(75,0)
≥ 1 anti-HBc +	27	(37,0)	10	(37,0)	17	(63,0)

TABELA V.8 - CONCOMITÂNCIA DOS MARCADORES anti-VHC E anti-HBc NAS UNIDADES TRANSFUNDIDAS AOS RECEPTORES QUE SOROCONVERTERAM PARA O VHC. Campinas-SP, 1990.

RECEPTOR	anti-VHC PRESENTE	anti-HBc CONCOMITANTE
Nº	EM 1 OU MAIS UNIDADES	TEMENTE POSITIVO NAS UNIDADES anti-VHC REAGENTES
14	SIM	SIM
15	SIM	SIM
36	SIM	NÃO
41	NÃO	-
60	SIM	NÃO
111	SIM	SIM
63	SIM	SIM
64	NÃO	-
69	SIM	NÃO
95	SIM	NÃO
110	SIM	NÃO

TABELA V.9 - DISTRIBUIÇÃO DOS RECEPTORES QUE RECEBERAM AS UNIDADES TRANSFUSIONAIS anti-VHC POSITIVAS, DE ACORDO COM A EVOLUÇÃO CLÍNICA. Campinas-SP, 1990.

RECEPTOR Nº	Nº UNIDADES anti-VHC POSITIVAS TRANSFUNDIDAS	anti-VHC 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.

TABELA V.10 - ESTADO IMUNOLÓGICO PARA O anti-VHC ENTRE OS
DOADORES anti-HBc POSITIVOS.
Campinas-SP, 1990.

	anti-HBc		
	NEGATIVO Nº	POSITIVO Nº	TOTAL Nº
NÚMERO TOTAL	701	68	769
anti-VHC POSITIVO	12 (1,7%)	04 (5,9%)	16 (2,08)

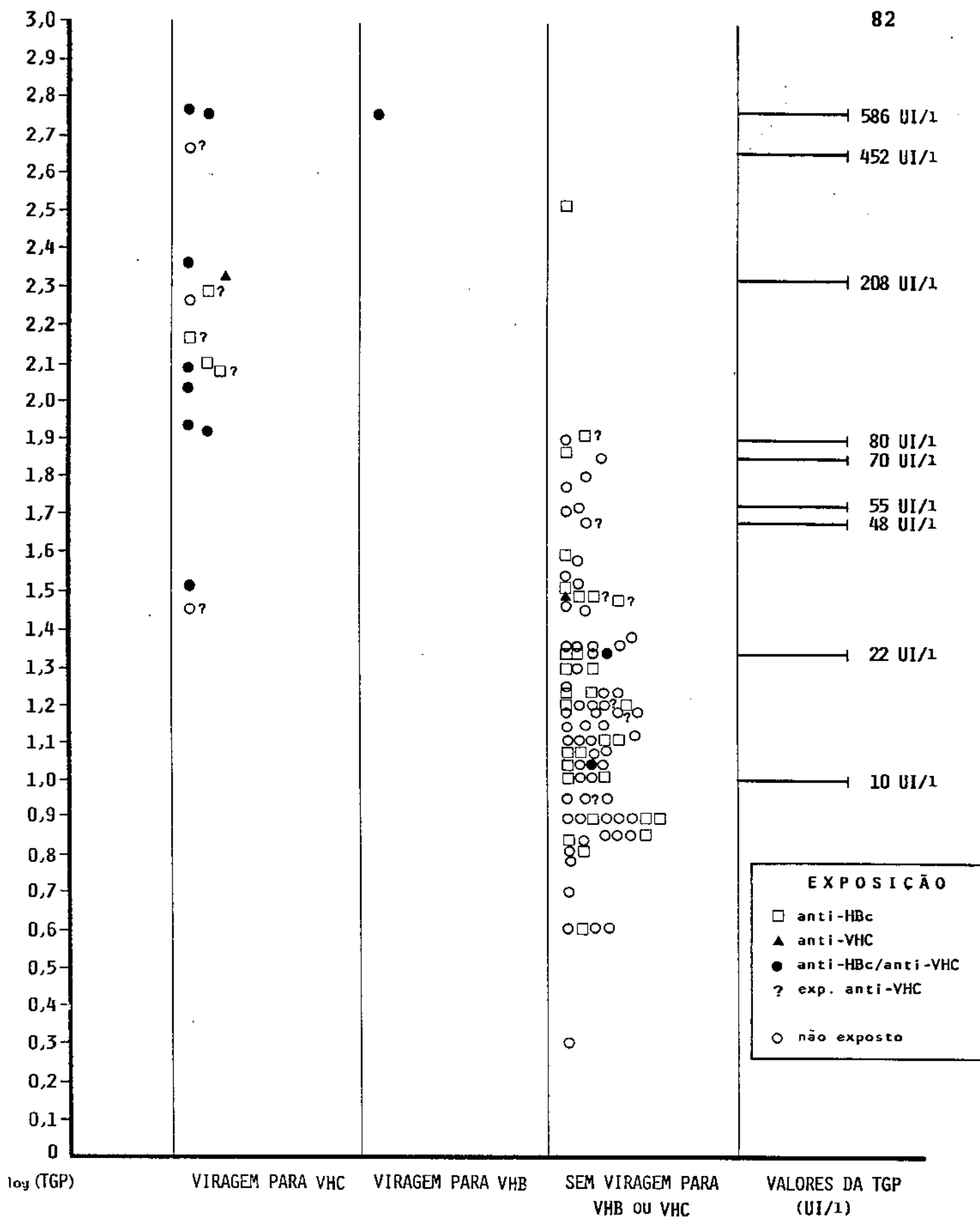


FIGURA V.1 - DISTRIBUIÇÃO DOS RECEPTORES DE ACORDO COM A EXPOSIÇÃO, MAIOR NÍVEL DE TGP OBSERVADO NAS AMOSTRAS MENSAIS E SOROCONVERSÃO PARA VHB OU VHC. CAMPINAS, 1990.

VI - DISCUSSÃO

A Organização Pan-Americana de Saúde, em 1987, publicou informe minucioso sobre as hepatites nas Américas (123). Neste estudo, sobre HVB, a prevalência do HBsAg em doadores de sangue, detectada por testes sensíveis como o RIE e o método de ELISA, oscilou desde valores muito baixos (0,3%) até valores maiores que 10%. Na América do Sul, em particular, a prevalência do HBsAg aumenta no sentido sul-norte, sendo de 0,5 a 1,1% no Chile, Argentina, Uruguai e Sul do Brasil, alcançando taxas moderadas (de 1,5 a 3%) no Nordeste e no Centro brasileiros e, finalmente, apresenta valores elevados (5 a 15%) na região Amazônica. Na América Central e México, a prevalência do HBsAg geralmente atinge níveis moderados (1 a 3%), enquanto na América do Norte (EUA e Canadá), o HBsAg foi encontrado em apenas 0,3% dos doadores de sangue.

A prevalência para o HBsAg de 1,52%, encontrada nos 29.833 doadores do Hemocentro-Campinas, situa-se entre o padrão de baixa prevalência (0,2 a 0,5%), encontrado na Europa Central e do Norte, nos EUA e na Austrália, e o padrão de prevalência intermediária (2,0 a 7,0%), encontrado na Europa Oriental, Japão, América do Sul e Central. A nossa prevalência é bem menor que as prevalências do HBsAg (8,0 a 20%) encontradas na China, Sul da Ásia e África Tro-

pical (124).

Estudos em doadores de sangue, no Brasil, têm mostrado prevalências do HBsAg de: 0,4% em Porto Alegre (125), 0,8% em Brasília (126), 0,7% em Ribeirão Preto e Bauru (127), 1,7% em Londrina (128), 1 a 2% em São Paulo (126) e 2,1% em Santos (127) e no Rio de Janeiro (125).

Em relação ao anti-HBc, a prevalência encontrada nos 29.833 doadores testados foi de 11,05%, cabendo destacar, no entanto, que considerando-se apenas os 3.037 doadores, com padrão anti-HBc positivo/HBsAg negativo (Tabela V.1), tivemos uma prevalência de 10,2% nos doadores do Hemocentro-Campinas.

A prevalência do anti-HBc na população brasileira tem se mostrado uma das mais altas da América do Sul (segundo dados da OPAS), ou seja, em 7.487 amostras de sangue, provenientes de 13 países da América Latina, estudados por aquela organização, observou-se frequência de positividade para o anti-HBc variando de 5,3% no Chile até 81,1% na República Dominicana. O Brasil apresenta-se com 27,6% de positividade para o anti-HBc, abaixo apenas da República Dominicana e do Suriname (37,9%). A nossa prevalência é 2,7 vezes maior que a de Porto Rico e 3 vezes maior que as do México e Argentina (124). Em indígenas do Pará e Amazonas, o anti-HBc mostra

prevalências altíssimas, de 91,2% e 95,7% respectivamente (124).

O anti-HBc tem mostrado prevalências menores que as citadas acima entre doadores de sangue brasileiros. Assim sendo, Souza e cols. (130) observaram no Hospital Israelita Albert Einstein, em São Paulo, prevalência de 8,6% para o anti-HBc entre 6.620 doadores, enquanto Luzzi e cols. (131) também em São Paulo, no Hospital Samaritano, em 1.509 doadores de sangue encontraram 8,8%. Estes dados, de hospitais privados, contrastam com o observado por Norueira e cols. (132), no Hospital da Universidade Federal do Rio de Janeiro, onde encontraram 14,8% de prevalência para o anti-HBc em 3.609 doadores de sangue. No Hemocentro-UNICAMP, a prevalência observada de 11,05% encontra-se entre os extremos referidos (130, 131, 132).

Os Hospitais Universitários da UNICAMP são polos de referência para uma região com aproximadamente 5.000.000 de habitantes. Cerca de 60% da população atendida na UNICAMP é oriunda desta macroregião e de outros estados do Sudeste e Nordeste brasileiros, enquanto 40% são procedentes da cidade de Campinas. Isto fornece ao Hemocentro uma população de potenciais doadores, bem mais heterogênea e menos favorecida socialmente que a população de doadores voluntários (de reposição), da qual dispõem os hospitais privados. É

esperado por conta destas variações conjunturais que hospitais públicos, mesmo trabalhando com doadores voluntários, exibam prevalências maiores que os privados comunitários, para os marcadores das hepatites. A este respeito, Driss e cols. (133), na França, observaram correlação inversa entre altas prevalências de anticorpos contra a HVB e condições sócio-econômicas dos doadores, e notaram, também, que doadores de origem não francesa, mesmo ali residindo, apresentavam-se com marcadores para a HVB de acordo com o observado em seus países de origem.

Nos EUA, a prevalência do anti-HBc em doadores de sangue variou regionalmente, segundo avaliação da *Cruz Vermelha*, de 0,55 a 6,38% em cerca de 107.000 doadores voluntários testados, tendo sido obtida uma prevalência média no país de 2,6% para o anti-corpo (105).

As variações regionais para o anti-HBc, apreciadas nos EUA (90, 104, 106), também são encontradas nos doadores de sangue da Europa e Ásia. Na Inglaterra, encontrou-se prevalência de 1,85% para o anti-HBc (134), semelhante às observadas na Noruega (135) e Holanda (91) que foram respectivamente de 1,15 e 2,4%. Na Espanha, Hoyos e cols. (101) encontraram prevalência de 17,3% para o anti-HBc, o que, sem dúvida, foge aos padrões do continente. No Ja-

pão, encontrou-se prevalência de 9,7% para o anti-HBc (102), bem próxima da observada em Campinas, porém bastante distante da prevalência do anti-HBc observada em Taiwan, a qual supera a faixa de 80% nos indivíduos acima de vinte anos de idade (116).

A prevalência de 11,05% para o anti-HBc, entre doadores de sangue de Campinas, é 4,2 vezes maior que a prevalência média dos doadores americanos (105), sendo, também, cerca de 6 vezes maior que a prevalência inglesa (134) e quase 10 vezes maior que a observada na Noruega (135).

Estas variações permitem supor a existência de associação entre o maior grau de desenvolvimento social dos países, com menor prevalência para o anti-HBc entre doadores de sangue. Nos EUA, as maiores prevalências (de cerca de 6%) ocorrem nos estados menos desenvolvidos (Porto Rico), enquanto no norte, não excede a faixa de 1% (105).

Os trabalhos americanos, principalmente os realizados por Stevens e cols. (94) e Koziol e cols. (95), têm levado estes a preconizarem a introdução do anti-HBc nas triagens sorológicas dos bancos de sangue, visando prevenir a transmissão de HANB a receptores de unidades anti-HBc positivas. Este posicionamento, fora dos EUA, foi referendado por Cossart e cols. (89) na Austrália e por

Sugg e cols. (100) na Alemanha Ocidental. Outros pesquisadores, em outros países, encontraram dados discordantes dos referidos acima, como no caso da Holanda (91), da França (99), da Espanha (101) e do Japão (102), e defenderam a posição de que triagens com anti-HBc seriam ineficientes nestes locais.

Na literatura sul americana e brasileira, em particular, não encontramos referências sobre trabalhos prospectivos aqui realizados que mostrem a conveniencia, ou não, da introdução do anti-HBc como marcador indireto das HANAB (ou HVC).

Conforme observado na tabela V.1, a pesquisa da população de doadores para a presença do anti-HBc, durante quatro anos, no Hemocentro-Campinas, mostra que 10,2% dos mesmos foram enquadrados no padrão imunológico anti-HBc positivo/HBsAg negativo. Esta prevalência é próxima dos 9%, para este mesmo padrão, encontrado nas 799 unidades transfundidas aos 111 receptores do nosso seguimento. Outro dado semelhante, encontrado tanto nos quatro anos de pesquisa do anti-HBc em 29.833 doadores (tabela V.1), como nas 799 unidades transfundidas aos receptores (tabela V.2), diz respeito à associação entre anti-HBc positivo e anti-HBs positivo. Como se nota, observamos 81,9% de indivíduos com este padrão imunológico na população geral de doadores (tabela V.1.) e 82,8% do mesmo padrão na

subpopulação cujas unidades foram transfundidas aos receptores (tabela V.2).

Os dados das tabelas V.1 e V.2, relativos aos doadores anti-HBc positivos, permitem inferir que cerca de 82% tiveram HVB no passado e que 18% se encontravam no estágio de janela imunológica, pois ainda não apresentavam anticorpos anti-HBs.

A co-positividade anti-HBc/anti-HBs de 81,9%, observada nos doadores do Hemocentro-Campinas, é próxima: dos 75,8% encontrados em doadores do Rio de Janeiro (132), dos 80,2% observados em doadores de sangue de Ribeirão Preto (136), dos 77% encontrados nos EUA (94, 95) e dos 82,15% observados na Espanha (101).

Ainda em relação à população de doadores, cujas unidades foram transfundidas aos 111 receptores, conforme se observa na tabela V.2, encontramos uma prevalência de 2,1% para o anti-VHC. As prevalências para o anti-VHC, na cidade de São Paulo, variaram nos recentes e poucos estudos realizados, conforme os serviços pesquisados, sendo de 0,62% nos Hospitais Samaritano (137) e Sírio Libanês (138), de 1,3% no Hospital Albert Einstein (139) e de 3,4% na Santa Casa de São Paulo (140).

Em outros países, a prevalência para o anti-VHC tem sido menor que os 2,1% de Campinas, sendo de 0,5% nos EUA (108),

de 1,2% na Espanha (107), de 0,24 a 0,79% na Alemanha Ocidental (111), de 0,68% na França (113), de 1,5% no Japão (118) e de 0,7% na Holanda (121). A prevalência mais alta, praticamente igual à do Hemocentro-Campinas, relatada na literatura internacional, foi de 2,0% de doadores anti-VHC positivos encontrada em Taiwan, China (116).

Além da caracterização do perfil dos doadores, é necessário, também, nos trabalhos prospectivos com receptores de sangue, estabelecer-se, até para efeitos comparativos de resultados, os parâmetros balizadores do diagnóstico clínico e laboratorial do que vem a ser um caso de HPT.

Desde 1974, considerava-se que havia adquirido HPT, o receptor que apresentasse, 14 a 180 dias após a transfusão, um nível de TGP maior que 2,5 vezes o valor superior da normalidade, desde que esta enzima se mantivesse com valores iguais ou superiores ao dobro do nível sanguíneo normal, numa segunda dosagem, realizada cerca de uma semana após a primeira. Além disto, deveriam ser afastadas todas as outras causas possíveis de aumento de TGP (57). A estes critérios acrescentou-se, em 1977, que era obrigatório que os receptores tivessem níveis de TGP normais nas dosagens pré-transfusionais (61).

No início dos anos oitenta, nos EUA, outra definição de HPT considerava suspeito todo receptor com duas dosagens sucessivas de TGP de no mínimo 45 UI/l e 90 UI/l, obtidas num intervalo de tempo entre 3 a 17 dias, dentro de 11 a 180 dias após a transfusão (79, 80). Este critério também foi adotado na França (141) e com poucas alterações na Itália (142).

Na Austrália, o encontro de uma dosagem de TGP maior que 2,5 vezes o valor normal, seguida de dosagens sucessivas com qualquer aumento, foi utilizado como critério diagnóstico de HPT (89).

No Japão, estabeleceu-se que a TGP deveria exceder em 2 vezes o limite superior da normalidade, devendo este aumento persistir por mais de 3 semanas, e que, em pelo menos uma das dosagens, a enzima deveria exceder em 5 vezes o seu valor normal (102).

Também Aymard e cols. (99), na França, estabeleceram um critério diagnóstico de HPT bastante rígido, considerando que a TGP deveria exceder em 5 vezes o seu valor normal em duas amostras consecutivas, ou então, que deveriam existir duas amostras de no mínimo o dobro do normal, em 4 dosagens sucessivas do seguimento.

Todos os critérios enumerados, com maior ou menor rigidez, têm prós e contras. Os critérios muito rígidos podem, através dos anos, não ter detectado casos leves de HPT. Os critérios mais liberais podem ter diagnosticado como HPT, casos que na verdade não o eram. O nosso critério, que rotulou como HPT todos os receptores que desenvolveram pelo menos uma dosagem de TGP maior ou igual a 70 UI/l (portanto, mais que 3 vezes o nível superior da normalidade), é rígido no início, porém mais liberal no seguimento, quando consideramos que a segunda dosagem (um mês após) deveria apenas exceder o nível normal de 22 UI/l.

Além do critério laboratorial, baseados nas dosagens de TGP, pudemos ampliar consideravelmente e melhor qualificar os casos suspeitos de HPT, pois foi possível, no ano de 1990, detectarmos casos de HPT, baseados também na ocorrência de viragens sorológicas para o anti-VHC. Consideramos, pois, que os critérios diagnósticos anteriores (apenas baseados nas transaminases dos receptores durante o seguimento) devem, a partir de agora, ser acrescidos da pesquisa do anti-VHC, tornando as dosagens de transaminases elevadas, quando analisadas individualmente, apenas indicadoras de possíveis casos de HPT.

Ao observarmos a figura V.1, notamos que, baseados apenas nas dosagens de TGP obtidas no seguimento, poderemos aumentar ou diminuir os casos de HPT na casuística, mudando o nível índice do TGP utilizado, porém, quando acrescentamos a viragem sorológica ao critério, o mesmo torna-se muito mais qualificado e seguro.

Como se percebe na tabela V.6, diagnosticamos como HVC dois casos de receptores (números 37 e 95) que apenas sor converteram para o anti-VHC. Um deles (número 37) sempre apresentou níveis de TGP dentro dos valores normais, e o outro (número 95), em duas amostras (A3 e A5), mostrou dosagens de TGP com mínimas elevações. Estes dois casos, de infecções pelo VHC, não teriam sido detectados por quaisquer dos critérios diagnósticos referidos anteriormente que se baseavam apenas nas transaminasemias dos receptores durante o seguimento.

Isto posto, entendemos que, à luz dos conhecimentos atuais, todos os receptores em protocolo de seguimento para pesquisa de HPT devem ter investigada, nas suas amostras sequenciais, a presença do anti-VHC. Consideramos, ainda, que outros vírus, como o VHA, o CMV e o VEB, devido às suas baixas incidências nas HPT, devem ser pesquisados apenas nos casos anti-VHC negativos.

Aqueles receptores que apresentarem aumentos de TGP, sem soroconversão para o VHB e para VHC, e nos quais descartaram-se as participações do VHA, do CMV e do VEB, devem ser seguidos por no mínimo um ano após a transfusão, buscando a detecção de viragens sorológicas tardias para o anti-VHC. O paciente número 36 só foi diagnosticado 352 dias após a transfusão, quando soroconverteu para o anti-VHC.

Como adendo ao exposto acima, tivemos um receptor (número 50, tabela V.5) que apresentou pico de TGP de 82 UI/l cerca de 3 meses após ter recebido 7 unidades transfusionais, sendo 2 anti-HBc positivas e 5 anti-VHC negativas (em 2 unidades não foi possível testar-se a presença do anti-VHC). Este receptor manteve-se com níveis de TGP acima do normal, até um ano após o pico inicial de TGP (15 meses após a transfusão) e sem soroconversão para VHB ou VHC, tendo sido descartado pelos exames laboratoriais específicos o acometimento pelo VHA, pelo VEB e pelo CMV. O referido receptor ainda continua em seguimento ambulatorial (janeiro de 1991), buscando detectar-se eventual soroconversão tardia para o anti-VHC.

Como observamos nos nossos receptores, a soroconversão para o anti-VHC pode demorar vários meses. Outros autores também relataram soroconversão tardia, aos 12 (105, 106) e aos 18 me-

ses após o episódio transfusional (117, 122). Baseados nisto, a nossa proposta para o receptor número 50 é segui-lo ambulatorialmente até 24 meses após a transfusão, para avaliarmos se ocorrerá soroconversão para o anti-VHC e, só a partir daí, entendemos que se deva descartar ou confirmar o VHC como causador de sua doença.

Dentro dos critérios diagnósticos de HPT, estabelecidos em nosso protocolo, ocorreram 18 casos entre os 111 receptores (tabela V.5), denotando uma incidência de 16,2% desta hepatite. Dos 18 casos de HPT, 16 (89%) foram diagnosticados como HVC, 1 (5,5%) como HVB e 1 (5,5%) receptor, diagnosticado como HPT, não apresentou soroconversão para o VHB, VHC ou outros agentes (VHA, CMV e VEB).

Estes 16,2% de HPT encontrados no Hemocentro-Campinas, com larga predominância etiológica da HVC (89%), encontram paralelos na literatura. A incidência de HPT em receptores tem variado nos diversos países através dos tempos. Nos EUA, por exemplo, em 1974, 25% dos receptores desenvolviam HPT, sendo, àquela época, a HANAB diagnosticada em 71% dos casos, cabendo ao VHB a responsabilidade etiológica na maioria dos 29% de casos restantes (57). Este padrão foi mudando progressivamente nas décadas de setenta e oitenta, devido basicamente à utilização de doadores voluntários e à introdu-

ção obrigatória dos testes para pesquisa do HBsAg nos bancos de sangue americanos, em 1974. Nesta época, um em cada quatro casos de HPT era devido ao VHB, pois, a baixa sensibilidade dos testes de triagem sorológica (CIE) não detectava todos os doadores HBsAg positivos, facilitando a transmissão (54).

Em 1977, o VHB era responsável por somente 10% dos casos de HPT (61) nos EUA, chegando em 1982, devido à introdução de novos exames sorológicos nas triagens dos bancos de sangue, a taxas de 5% de participação nas HPT, cabendo, agora, ao vírus da HANB a responsabilidade por 95%-97% dos casos desta enfermidade (78, 80). Em 1986, a incidência de HPT, em receptores de transfusões americanos, girava ao redor de 11%, sempre com predominância etiológica da HANB (95).

Em outros países o mesmo ocorreu, com o VHB sendo, nos últimos anos, o grande responsável pelo aparecimento das HPT. Na Austrália, a incidência observada de HPT foi de 2%, com 78 e 17% dos casos associados respectivamente ao VHB e ao VHB (89).

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 VHB sendo responsabilizado por cerca de 73% das HPT (91). Na Alemanha Ocidental, a incidência de HPT, medida em 1988, foi de

3,8%, com cerca de 6% dos casos devidos ao VHB e 94% causados pelo VHNANB (100). Na França, a incidência de HPT gira ao redor de 7,8%, com 80% dos casos associados à HNANB (97).

Ainda na Europa, na região de Milão, Itália, Colombo e cols. (142) encontraram incidência de HPT de 14%, com 96% dos casos diagnosticados como HNANB e 3% associados ao VHB. Valores altos, para o padrão europeu, também foram relatados por Hoyo e cols. (101) que, na Espanha, encontraram 11,6% de incidência de HPT em receptores de sangue, sendo 7,7% dos casos devidos ao VHB e 92,3% associados ao VHNANB, e, segundo o autor, estes dados são representativos da região do Mediterrâneo. No Japão, Ohto e Ninomiya (102) relataram incidência de HPT de 14,5%, o que também é considerada alta.

A incidência de 16,2% de HPT, observada nos receptores de sangue do Hemocentro-Campinas, em comparação com os países relacionados acima, pode ser considerada alta. Cabe ressaltar, no entanto, que em nenhum dos trabalhos citados (54, 57, 78, 79, 80, 89, 91, 94, 95, 99, 100, 101, 102, 142) foi possível, aos autores, a inclusão de casos que apresentaram apenas soroconversão para o anti-VHC, pois, os critérios laboratoriais diagnósticos baseavam-se apenas nas alterações das transaminases. Entre os 18 casos

de HPT encontrados em Campinas, havia dois receptores (números 37 e 95) cujos diagnósticos foram possíveis somente pelas soroconversões documentadas para o anti-VHC, e, por outro lado, se os retirássemos da casuística de HPT, ficaríamos com 16 casos em 111 receptores, o que nos daria uma incidência de 14,4% ao invés dos 16,2% reais. Esta incidência de HPT de 14,4% seria próxima dos 14,5% do Japão (102) e dos 14% encontrados na Itália (142). Consideramos, portanto, que é bastante provável que nos trabalhos realizados antes do desenvolvimento do teste sorológico para o anti-VHC, casos de infecções pelo VHC não tenham sido computados nas incidências de HPT encontradas em vários países. Isto reafirma a necessidade de não nos basearmos, nos dias de hoje, apenas nas alterações das transaminases como parâmetro diagnóstico para as HPT.

Além dos 16 casos de HVC (tabela V.5 e tabela V.6) e de outro possível caso (receptor número 50), houve um caso de HPT (receptor 71), não diagnosticado como HVC, que merece ser melhor apreciado. Este receptor recebeu 36 unidades transfusionais (tabela V.5) e, entre estas, 2 unidades anti-HBc positivas em altos títulos e com anti-HBs também positivo em ambas, além de 1 unidade anti-VHC positiva. Decorridos 64 dias do episódio transfusional (A2), foram detectadas, no mesmo, dosagens de TGO e de TGP, respectivamente de

84 e 151 UI/l, que retornaram a níveis normais nas duas dosagens mensais posteriores (A3 e A4). O HBsAg, que se mantivera negativo nas quatro primeiras amostras, positivou-se na A4 que apresentava dosagens de TGO e TGP de 5 e 6 UI/l, respectivamente. Na sexta amostra (A5), colhida seis meses após a transfusão, novamente as transaminases tornaram-se elevadas, com a TGP atingindo 570 UI/l, continuando esta amostra a ser positiva para o HBsAg e agora também para o anti-HBc. As transaminases, após este segundo pico, retornaram a patamares normais dois meses depois, e assim permaneceram nas dosagens efetuadas até um ano após a transfusão. Como este receptor também recebeu uma unidade anti-VHC positiva, pode-se especular que o primeiro pico das transaminases poderia ser devido ao acometimento hepático pelo VHC, e o segundo pico ter, sem dúvida, sido causado pelo VHB. Este receptor permanece em seguimento ambulatorial e um ano após as transfusões não soroconverteu para o anti-VHC. Foi descartada, através de exames sorológicos específicos, a participação do VHA e do CMV como possíveis causadores do primeiro pico das transaminases.

Observações como a nossa, da ocorrência de casos de HVB em receptores de unidades HBsAg negativas, têm intrigado os pesquisadores. Segundo Hoofnagle (143), quatro explicações são pos-

síveis, hoje, para entender-se o aparecimento de casos de HVB, após transfusões de produtos HBsAg negativos. Uma, bastante improvável, seria devida a erros técnicos quando da pesquisa do HBsAg nos doadores; outra, seria que o receptor desenvolveria HVB, não a partir das transfusões, mas sim, através da transmissão por médicos e enfermeiras infectados pelo VHB, durante o seu período de hospitalização (o que também é improvável), pois, a ocorrência de HVB nos doentes hospitalizados é 12 vezes maior entre os que recebem transfusões durante a internação, quando comparados aos doentes internados, não submetidos a estes procedimentos. Uma terceira possibilidade seria que os doadores transmissores da HVB estivessem no período de incubação da doença, e ainda não se apresentavam HBsAg reagentes, quando da realização do teste sorológico; ocorre, porém, que o seguimento de doadores, implicados em transmissões de HVB pós transfusionais, tem demonstrado que muito raramente aparecem quadros de hepatite aguda subsequentemente a estas doações. Finalmente, o autor considera que a mais plausível das explicações é que tais doadores possuem baixos níveis de HBsAg, que estão abaixo dos limites de detectabilidade dos testes correntes (RIE e ELISA). Esta possibilidade foi sugerida anteriormente, quando se notou que doadores anti-HBc positivos/HBsAg negativos poderiam transmitir HVB a receptores, desde que possuíssem

altos títulos de anti-HBc (40, 83, 86).

Em ampla revisão sobre HNANB, Dienstag (144), já em 1983, comentava a dificuldade de detecção do HBsAg, pelos testes laboratoriais, quando o mesmo se apresenta circulante com níveis menores que 10^8 a 10^9 partículas/ml.

Existem também casos de soronegatividade para infecção pelo VHB, nos quais tem se demonstrado a presença de antígenos intra-hepáticos do VHB (145).

Como já citado, o receptor número 71, que contraiu HVB, recebeu 2 unidades com anti-HBc e anti-HBs positivos. A transmissão da HVB tem sido observada, em grau maior, entre os receptores de transfusões com unidades anti-HBc positivas, quando comparada a receptores de transfusões com todas as unidades anti-HBc negativas (86, 89, 91, 95). Um destes autores (86) notou que a HVB foi significativamente mais frequente após transfusões com sangue contendo anti-HBc isoladamente positivo (14%), do que com sangue contendo ambos: o anti-HBc e o anti-HBs (1%).

A hipótese inicial de Hoofnagle e cols. (83), que correlacionaram a positividade do anti-HBc em altos títulos (em doadores com HBsAg e anti-HBs negativos) com maior risco de desenvolvimento de HVB nos receptores, foi confirmada por outros autores

(86, 146), e foi ratificada pelo mesmo Hoofnagle (143) que afirmou existir uma associação fechada entre HPT pelo VHB, em receptores de unidades anti-HBc isoladamente positivas, somente quando o anti-HBc estiver presente em altos títulos e, usualmente (mas não sempre), na ausência do anti-HBs.

Hoofnagle (143) preconizou o uso rotineiro do teste para anti-HBc na triagem dos doadores de sangue dos EUA, não somente como *marcador indireto* para a HANB, mas, também, como instrumento para eliminar os raros casos de HPT causadas pelo VHB.

Como no nosso caso, também Cossart e cols. (87), na Austrália, encontraram 3 casos de HPT pelo VHB em 2 receptores que haviam recebido, cada um deles, uma unidade anti-HBc e anti-HBs positiva. Pelos dados referidos, é muito provável que as unidades anti-HBc positivas tenham sido as causadoras da HVB no receptor número 71, por serem ambas positivas em altos títulos.

Cabe acrescentar ainda que, segundo Linden e Keegan (147), a introdução do teste para a pesquisa do anti-HBc em bancos de sangue no Estado de Nova York, EUA, no final de 1986, produziu diminuição significativa na incidência das HVB pós transfusionais, nos anos de 1987 e 1988. Estes autores recomendaram o uso rotineiro do teste, mesmo após o desenvolvimento do exame laboratorial

específico para a detecção do anti-VHC.

Alguns aspectos importantes sobre a evolução clínica das HVC podem ser sumarizados a partir dos dados contidos nas tabelas V.5 e V.6. Assim sendo, notamos que:

- a) 89% (16/18) dos casos de HPT, na nossa casuística, soroconverteram para o anti-VHC;
- b) o período de incubação mediano para a HVC foi de 71 dias;
- c) houve elevação moderada nos níveis de TGP, nos receptores acometidos pela HVC, tendo sido de 577 UI/l o valor máximo desta enzima detectado nos nossos receptores;
- d) 77% dos casos de HVC, que apresentaram elevação de TGP, normalizaram estes níveis num tempo (mediana) de 63 dias;
- e) 23% dos receptores com HVC evoluíram com níveis elevados de TGP por mais de seis meses, indicando prováveis casos de cronificação (se o paciente número 50, que não soroconverteu para o anti-VHC após um ano de seguimento, for considerado como possível caso de HVC,

- então teremos 28,6% dos casos com evolução para hepatopatias crônicas;
- f) o tempo médio de soroconversão para o anti-VHC, após a transfusão, foi de 135 dias;
 - g) houve concomitância no diagnóstico de HVC pelos critérios bioquímico (aumento de TGP) e imunológico (positividade para o anti-VHC), em somente 28% dos casos;
 - h) em 72% dos casos, houve soroconversão tardia para o anti-VHC;
 - i) após o pico de TGP, a soroconversão para o anti-VHC demorou em média 67 dias;
 - j) houve soroconversão para o anti-VHC em 2 receptores com níveis de TGP praticamente normais, denotando infecção pelo VHC.

Os dados sumarizados acima permitem algumas comparações:

- a) o período de incubação de 71 dias, em média, por nós observado, foi menor que o PI de 51 e 50 dias, encontrados respectivamente por Alter e cols. (122) nos EUA e Esteban e cols.

(148) na Espanha. Se excetuarmos o caso do receptor número 36, cujo período de incubação foi de 352 dias, os demais receptores da nossa casuística apresentaram uma variação do PI de 4 a 16 semanas, enquanto nos EUA (122) e Espanha (148), encontrou-se o mesmo variando de 5 a 10 e de 4 a 11 semanas, respectivamente;

- b) os níveis de TGP médios, encontrados nos casos de HVC em nossa casuística, não excederam 10 vezes os valores normais, o que também foi observado nos EUA (122) e Espanha (148);
- c) a normalização dos níveis de TGP, observada nos EUA (122) e Espanha (148), ocorreram respectivamente ao redor de 57 e 51 dias após o pico, próximo do observado em Campinas (63 dias).

Em Campinas, encontramos 89% de soroconversão para o anti-VHC entre os casos de HPT. Nos EUA, Alter e cols. (122) encontraram respectivamente 100% e 60% de soroconversão para o anti-VHC, em casos de HNANB-PT crônicas e agudas, estudando soros de receptores estocados. Estes receptores haviam preenchido critérios

clínicos e laboratoriais para o diagnóstico de HNANB no passado.

Segundo Alter e cols. (122), existem algumas possíveis interpretações para a ausência do anti-VHC, em casos de HNANB clinicamente diagnosticados, ou sejam:

- a) o diagnóstico pode ter sido errado, e as elevações de TGP, atribuídas por exclusão sorológica à HNANB, podem ter sido produzidas por inflamações hepato-celulares não virais, ou por outras viroses, não associadas aos vírus hepatotrópicos, geralmente considerados nos processos de exclusões sorológicas. A probabilidade de diagnóstico incorreto de HNANB aumenta quando são encontradas elevações pequenas ou transitórias da TGP;
- b) pode ter sido detectada apenas 60% de soroconversão nos casos agudos de HVC, porque não existiam amostras colhidas tardiamente dos receptores;
- c) pode existir outro agente de HNANB que não o VHC;
- d) os 40% de HNANB que não soroconverteram, podem ser devidos ao VHC; porém, os testes anti-VHC

disponíveis não conseguem detectar baixos níveis de resposta imunológica ao VHC, produzida na fase aguda da doença;

e) o VHC estaria presente em pequenas quantidades na fase aguda, produzindo baixa resposta imunológica do hospedeiro.

Katayama e cols. (118) estudaram em Tokyo, Japão, 16 casos de HANB-PT transmitidas por doadores anti-VHC positivos, sendo 13 casos crônicos e 3 casos classificados como HANB agudas. Dentre os casos crônicos, 92% soroconverteram para o anti-VHC, o mesmo ocorrendo com 100% dos casos agudos.

Esteban e cols. (148) em 1990, na Espanha, observaram 88% de soroconversão para o anti-VHC, frequência esta praticamente igual à de 89% observada por nós. Os autores espanhóis consideraram que os restantes 12% não soroconverteram para o anti-VHC porque outro vírus pode estar envolvido, ou porque o *follow-up* de 12 meses não foi suficiente para que as soroconversões fossem documentadas.

Semelhante ao observado em Campinas, também na Espanha (148), encontraram-se dois casos de soroconversões para o anti-VHC, com transaminasemias normais, tendo, os mesmos, sido tam-

bém rotulados como casos de infecção pelo VHC.

O tempo médio entre transfusão/soroconversão anti-VHC foi de 135 dias na nossa casuística, tendo Alter e cols. (122) encontrado, nos EUA, tempo médio de 154 dias, valor este mais alto que o observado na Espanha (148), que variou de 101 a 132 dias. Em Campinas, detectamos soroconversão anti-VHC ao redor de 67 dias após o pico de TGP, entre os receptores com HVC; enquanto nos EUA, encontrou-se um tempo médio para este evento de cerca de 85 dias (122).

A ocorrência de soroconversão tardia para o anti-VHC, observada nos casos de HVC, tem sido motivo de especulações de vários autores. Kuo e cols. (108) acreditam que ocorra um intervalo prolongado, entre a infecção pelo VHC e o aparecimento do anti-VHC, como reflexo de uma baixa estimulação do sistema imune nos casos agudos, o que não aconteceria nos casos crônicos, onde a infecção persistente produziria estimulação constante.

Alter e cols. (122) levantaram a hipótese que os testes atuais seriam incapazes de detectar respostas imunológicas anti-VHC no receptor infectado, porque o VHC, nos casos agudos, estaria presente apenas transitoriamente, e consideraram que o teste anti-VHC, usado em triagens sorológicas, diminuiria os casos de HPT,

sem, no entanto, eliminá-los totalmente. Também observaram que o anti-VHC pode desaparecer do soro dos indivíduos com HVC, após um intervalo de tempo variável, principalmente nos casos de HPT com rápidas resoluções bioquímicas.

Em vista dos nossos achados e da cultura médica atual sobre a HVC, cabem duas abordagens, a nosso ver: a primeira seria como evitar ou diminuir a ocorrência de HPT em nosso meio, e, em segundo lugar, como detectar os receptores de sangue que adquirem HPT (principalmente a HVC), baseados nos dados observados neste estudo.

Na tabela V.3, notamos que a presença do anti-HBc, nos produtos transfusionais, submeteu os receptores a um risco 5,3 vezes maior, para a aquisição de HPT, quando comparados a receptores que não receberam unidades transfusionais anti-HBc positivas. Em relação à HVC, a aquisição da mesma foi 4,6 vezes maior entre receptores de unidades anti-HBc positivas. Notamos também que, nos doadores do Hemocentro-Campinas, a introdução do anti-HBc como teste de triagem seria justificável, pois 56,3% dos casos de HVC seriam prevenidos, ou em outras palavras, mais da metade dos casos de HVC, por nós observados, não ocorreria.

A introdução do anti-HBc, em triagens sorológicas, também reduziria a incidência das HANB-PT em 50% na Austrália (89), em 43% nos EUA (95) e em 42% na Alemanha Ocidental (100); e seria ineficaz em prevenir as HANB em outros países como: a Holanda (91), a França (99), a Espanha (101), o Japão (102) e a Noruega (105).

Outro benefício que a introdução do anti-HBc nas triagens sorológicas dos bancos de sangue traria, seria a detecção de potenciais transmissores de HVB (geralmente aqueles portadores de altos títulos de anti-HBc) com HBsAg negativos.

Analisando por estes aspectos, e pelos dados por nós encontrados, não temos dúvida em defender a obrigatoriedade da introdução do anti-HBc, nas triagens sorológicas dos bancos de sangue brasileiros, para prevenção das HPT associadas ao VHB e ao VHC.

Dois outros aspectos, no entanto, devem ser considerados:

- a) quantas doações seriam descartadas?
- b) seria necessária a obrigatoriedade do anti-HBc em triagens, quando se sabe que já existe o teste para a pesquisa do anti-VHC?

No Hemocentro - Campinas, a prevalência do anti-HBc, isoladamente positivo nos doadores, medida em 5 anos, foi de 10,2%. Uma perda de cerca de 10% das doações é algo bastante considerável. Nos EUA, Stevens e cols. (94), considerando que a introdução do anti-HBc e da dosagem de TGP descartariam 8% das unidades doadas (sendo o anti-HBc positivo em 5,2%), recomendaram a triagem com dosagens de TGP, apenas. Isto, porém, foi contestado por Koziol e cols (95), em 1986, argumentando que a TGP e o anti-HBc mapeavam populações diferentes, e como o anti-HBc foi considerado mais eficiente que a TGP na prevenção das HNANB (mesmo descartando 4% das doações), este anticorpo teve recomendada sua utilização rotineira nos bancos de sangue americanos. Outra argumentação destes autores (95), sobre a eficácia do teste, dizia respeito à evolução crônica das HNANB, que chega a 54% naquele país (96). Também na Alemanha Ocidental, a perda de 4,2% das doações não impediu que Sugg e cols. (100) aconselhassem a introdução do anti-HBc, nas triagens de doadores nos bancos de sangue alemães.

É claro que em países como a Holanda, a França e a Noruega, onde existem baixas prevalências para o anti-HBc entre os doadores, e não tendo se conseguido comprovar associação entre o anti-HBc nas unidades transfusionais e HNANB nos receptores, fosse

descartada a triagem com o anti-HBc (91, 99, 135). Consideramos inclusive que, nestes estudos, a própria baixa prevalência do anti-HBc na população de doadores possa ter influído nos resultados, pois, um grande número de receptores deveria ser seguido, para que aquela associação fosse realmente descartada.

Em relação ao Japão e à Espanha, onde o anti-HBc exibe prevalências populacionais altas, de respectivamente 9,7% (102) e 17,3% (101), a não observância de associação entre anti-HBc e HVC pode, por hipótese, ser devida a fenômenos geográficos, raciais ou sociais, relativos à distribuição do VHC. Apesar de este vírus exibir prevalências de 1,5% entre os japoneses (118) e de 1,2% entre os espanhóis (109), não deve ser doença que incida na mesma população de risco para a HVB, como observamos no Brasil.

O acometimento de uma mesma população, por duas viroses, já havia sido constatado por Szmuness e cols. (58) que notaram que a HVA e a HVB ocorriam concomitantemente, em frequências elevadas, na população de doadores de sangue de Nova York, EUA.

Como outros autores (94, 95, 97), consideramos que o anti-HBc (reconhecido marcador de infecção pelo VHB) marca indiretamente a HVC. Não observamos, em qualquer dos nossos 16 receptores com HVC, a ocorrência de soroconversão para o anti-HBc, des-

cartando, assim, que a positividade para este anticorpo, em casos de HVC, seja devida a reações cruzadas entre estas duas hepatites, conforme se especulou (90, 94).

Ainda em relação à perda de doações, com a introdução do anti-HBc na triagem sorológica dos doadores de sangue, cabe acrescentar que, de outubro de 1985 até junho de 1990, o Hemo-centro-Campinas descartou 4,55% dos seus doadores, devido à presença da reatividade para sífilis, Chagas, VHB (HBsAg) e HIV (149). Se, a esta porcentagem, fossem acrescidos os 10,2% de doadores anti-HBc positivos, teriam sido bloqueados 14,75% das doações, somente pela triagem sorológica.

Apenas para efeito comparativo com os dados acima, em Taiwan, China, onde a frequência de HPT é de 16,5%, e 18 a 25% dos doadores voluntários de sangue são portadores do VHB, é realizada de rotina a pesquisa do HBsAg, e são descartados os doadores positivos para o VHB (116). Esta doença, sabidamente, produz menos morbi-mortalidade que a HVC.

Apesar da perda considerável de doações (14,75%), não deve ser este, a nosso ver, o fator limitante para o uso rotineiro do anti-HBc nos bancos de sangue do nosso meio, pois, 56% dos casos de HVC, e possivelmente também os casos de HVB, nos

nossos receptores, seriam evitados.

Um outro aspecto, ainda relativo à relação anti-HBc/HVC, pode ser inferido a partir da tabela V.7. Nota-se que, quanto maior foi o número de unidades transfundidas a um dado receptor, maior foi o risco para aquisição de HVC pelo mesmo. Assim sendo, o grupo de receptores que recebeu mais que 5 unidades transfusionais teve uma incidência 4,3 vezes maior de HVC, do que o grupo que recebeu de 1 a 5 unidades. Se observarmos, no entanto, o que aconteceu com aqueles receptores de pelo menos uma unidade anti-HBc positiva, concluiremos que além do volume transfundido, na maioria dos casos de HVC, a presença do anti-HBc, nas unidades transfusionais, amplificou o risco de aquisição de HVC pelos receptores.

A média de unidades transfundidas neste trabalho foi de 7,2 unidades por receptor, e isto dá bem uma idéia do que ocorre nos hospitais terciários de grande porte, como os da UNICAMP, para onde são referenciados doentes com patologias graves. Na verdade, de cada dez unidades anti-HBc transfundidas, provavelmente, uma carrega o risco de transmitir HVC, dada a prevalência de 10,2% para o anti-HBc, nas nossas unidades transfusionais.

Colocadas as questões relativas ao anti-HBc, cabe agora analisar o papel do anti-VHC no tocante aos nossos recep-

tores e doadores estudados.

Em resumo, encontramos para o anti-VHC:

- a) a presença do anti-VHC, nas unidades transfusionais, submeteu os receptores a um risco 29 vezes maior para aquisição da HVC, quando comparado ao risco dos receptores de transfusões anti-VHC negativas (tabela V.4).
- b) a introdução do teste para a pesquisa do anti-VHC, na triagem sorológica de doadores, previniria cerca de 80% dos casos de HVC nos receptores.
- c) o potencial de transmissão da HVC, por um doador anti-VHC positivo, foi altíssimo, pois, 82% dos receptores susceptíveis desenvolveram HVC, quando transfundidos com pelo menos uma unidade anti-VHC positiva (tabela V.9).
- d) a presença do anti-VHC nos receptores, previamente à transfusão, provavelmente protegeu-os de desenvolverem HVC, mesmo

quando transfundidos com unidades anti-VHC positivas (tabela V.9).

e) unidades transfusionais anti-VHC negativas podem transmitir HVC, como observado em 2 receptores (números 41 e 64).

Estes dados, sumarizados acima, permitem algumas comparações com a literatura. Kuo e cols. (108), nos EUA, estudando 10 receptores com HANB-PT crônicas, observaram que 9 (90%) deles haviam recebido pelo menos uma unidade transfusional anti-VHC positiva. Van der Poel e cols. (110), na Holanda, encontraram, em casos de HVC-PT, que 75% dos receptores haviam recebido pelo menos uma unidade anti-VHC positiva, e Alter e cols. (122), nos EUA, destacaram que 88% dos receptores de sangue com HVC, também, tinham recebido pelo menos uma unidade anti-VHC positiva. Também na Espanha, Esteban e cols. (145) notaram que 88% dos receptores transfundidos, com pelo menos uma unidade anti-VHC positiva, desenvolveram HVC.

Em vista dos nossos achados e da literatura, cabe destacar:

a) a presença do anti-VHC, em unidades transfusionais, predispõe o receptor a alto risco de desenvolvimento de HVC.

- b) receptores de unidades anti-HVC positivas, que possuem o anticorpo antes das transfusões, parecem ser imunes à doença.
- c) ocorre transmissão da HVC aos receptores, a partir de unidades transfusionais anti-VHC negativas.
- c) doadores anti-VHC positivos devem ter suas unidades bloqueadas, para transfusão, nos bancos de sangue.

De maneira geral, como vimos, o anti-HBc, se introduzido na triagem sorológica dos doadores do Hemocentro-Campinas, previniria 56,3% dos casos de HVC, valor este menor que os 79% de prevenção que a introdução do anti-VHC produziria. Por outro lado, com o anti-HBc seriam descartadas 10,2% das doações, quantidade esta 5 vezes maior que a perda de 2% de doações que seria provocada com a introdução do anti-VHC na rotina sorológica. Estes dados se referem à avaliação individualizada de cada teste.

Cabe avaliar agora, de acordo com os nossos dados, qual população de doadores os dois testes detectariam, e a conveniência da implantação de ambos, a nível da rotina sorológica dos bancos de sangue brasileiros.

De maneira panorâmica, a tabela V.8 mostra que 44,4% dos doadores anti-VHC positivos, também foram positivos para a pesquisa do anti-HBc. Todos estes doadores apresentaram-se com o perfil anti-HBc positivo/anti-HBs positivo, estando, portanto, classificados como indivíduos que tiveram HVB. O encontro de 44% de doadores, com perfil sorológico de HVB pregressa, na população de doadores anti-VHC positiva, demonstra que estas duas hepatites acometem, simultânea ou sequencialmente, uma mesma população de doadores brasileiros. Isto explica o maior risco de desenvolvimento de HVC, em receptores de unidades anti-HBc positivas, encontrado nos doadores do Hemocentro-Campinas.

Entre os doadores anti-HBc positivos (tabela V.10), encontramos uma frequência de positividade para o anti-HBc 3,5 vezes maior que a observada entre os doadores anti-HBc negativos. Nos EUA, Tegtmeier e cols. (150) encontraram uma frequência 7,4 vezes maior de indivíduos anti-VHC positivos, entre doadores anti-HBc positivos, quando comparado a doadores anti-HBc negativos. Na Noruega, esta frequência foi 1,9 vezes maior (135). No Japão (151), a frequência de positividade anti-VHC foi 1,7 vezes maior entre doadores anti-HBc positivos, do que entre os doadores anti-HBc negativos. Também na França (152), a diferença entre as duas fre-

quências foi cerca de 4 vezes. De acordo com estes dados, Ohto e cols. (151) consideraram que nos EUA e na França, devam ocorrer exposições concomitantes ou sequenciais ao VHB e ao VHC, diferentemente do que deve acontecer no Japão.

Analisando os dados da tabela V.5, quanto à transmissão de HPT aos receptores do estudo, e supondo-se que ambos (o anti-HBc e o anti-VHC) fossem introduzidos na nossa triagem sorológica, observamos que 12 receptores tiveram todas as suas unidades pesquisadas para os dois marcadores, e, entre estes, nota-se que:

- a) 9 (75%) casos seriam teoricamente prevenidos da HVC, se os doadores anti-VHC positivos fossem eliminados (receptores números 14, 15, 36, 60, 63, 69, 95, 110 e 111).
- b) dos 3 casos restantes (receptores números 41, 64, 71), a realização da triagem sorológica, com o anti-HBc associado, poderia prevenir a HVB no receptor número 71, que recebeu 2 unidades anti-HBc/anti-HBs positivas.
- c) talvez o receptor número 41 não desenvolvesse HVC, uma vez que o mesmo recebeu uma unidade transfusional com anti-HBc e anti-HBs positi-

vos.

- d) o receptor 64, por sua vez, desenvolveu HVC, tendo todas as suas unidades transfusionais sido negativas para o anti-HBc e para o anti-VHC, e não seria, portanto, bloqueada a transmissão com a realização dos dois testes.

Como vimos, mesmo a introdução dos dois testes na nossa rotina, apesar de diminuir substancialmente a transmissão de HPT nos nossos doadores, não a bloquearia totalmente, pois, 8,3% dos receptores, com certeza, ainda desenvolveriam HPT.

Em relação às sensibilidades encontradas para o anti-HBc (75%) e para o anti-VHC (82%), consideramos que ambos são testes razoavelmente úteis para detectarem corretamente aqueles que têm a doença.

Em relação às especificidades encontradas para os testes anti-HBc (66,3%) e anti-VHC (88,6%), o teste anti-VHC foi mais específico e, portanto, mais confiável para identificar corretamente aqueles que não têm a doença.

O teste para o anti-VHC apresenta-se com maior probabilidade de detectar indivíduos com testes positivos, e que realmente tenham a doença, do que o teste para o anti-HBc, pois, o

valor preditivo para o mesmo é cerca de 2,5 vezes maior que o valor preditivo para o anti-HBc (69,2 e 27%).

Em relação à observação de que 18% dos nossos receptores com HVC desenvolveram a doença, embora tenham recebido apenas unidades anti-VHC negativas, acreditamos que isto poderia ser explicado:

- a) por um baixo nível circulante de antígenos do VHC, o que seria incapaz de produzir no hospedeiro a resposta imunológica anti-VHC.
- b) por encontrarem-se estes hospedeiros, como acontece na HVB, em estágios de *janela imunológica*, dado não sabermos, até o momento, como se dão os processos imunológicos na HVC.
- c) pela incapacidade do teste anti-VHC, atualmente utilizado, em detectar baixos níveis de anticorpos, principalmente nas fases agudas da doença.

Acreditamos, pelo exemplo histórico do que ocorreu com a HVB, que a resolução destes problemas passa necessariamente pelo desenvolvimento de testes de segunda geração, para a pesquisa do anti-VHC, que sejam mais sensíveis que o atualmente utilizado.

Parece razoável aceitarmos, a exemplo do VHB, que o isolamento laboratorial do VHC e sua caracterização estrutural permitam a descoberta de novos marcadores que possam ser utilizados no diagnóstico da doença, seja ampliando o espectro diagnóstico, seja produzindo testes confirmatórios.

Neste momento, no entanto, a nosso ver, é necessária a elaboração de protocolos transfusionais que considerem que a transfusão de sangue não é um processo auto-limitado, isto é, o episódio transfusional, na realidade, apenas se inicia com a transfusão propriamente dita e só vai se finalizar com inteiro sucesso, se o mesmo não produzir, nos receptores, qualquer das doenças infecciosas transmitidas pelo sangue. Neste aspecto, além das medidas preventivas junto aos produtos doados, é necessário seguir-se os receptores de sangue, principalmente quanto à possibilidade de aquisição da HVC, dada a ocorrência de quadros de cronificações associados a esta hepatite e a alta prevalência observada para o anti-VHC nos nossos doadores.

Em relação aos doadores, e de acordo com nossos resultados, entendemos que os testes para as pesquisas do anti-HBc e do anti-VHC devem ser conjuntamente introduzidos na tiragem sorológica dos bancos de sangue brasileiros. Esta proposição se baseia nos

seguintes fatos, por nós observados:

- a) individualmente, o anti-HBc previniria 56,3% dos casos de HVC.
- b) o anti-VHC, isoladamente, previniria 79% dos casos de HVC.
- c) associadamente, o anti-HBc e o anti-VHC previniriam possivelmente 91,7% dos casos de HFT.
- d) acreditamos que o anti-HBc, usado isoladamente, previniria a transmissão da HVB ao receptor que foi acometido por esta virose, visto estar presente em altos títulos, nos dois doadores anti-HBc positivos implicados.
- e) associadamente, os dois testes produziriam a perda de 10,4% das doações (foram ambos negativos em 689 de 769 doadores testados).
- f) a nosso ver, esta perda substancial deve ser compensada por uma maior captação de doadores, e não por um maior risco transfusional aos receptores.

g) o volume médio de 7,2 unidades transfusionais por receptor, como o observado, constitui um risco adicional nos grandes hospitais brasileiros, que entendemos, deva ser equilibrado por transfusões as mais seguras possíveis.

A observação dos 14 casos de HVC-PT (tabela V.6) que apresentaram elevações de TGP permite algumas considerações. Se, por hipótese, todo receptor com TGP maior que 50 UI/l no seguimento fosse considerado um provável caso de HVC-PT, e se esta enzima sempre fosse dosada nos indivíduos que recebem transfusões, teríamos detectado estes casos em proporções diferentes, conforme a amostra pesquisada. Assim sendo, na A1 detectaríamos 5 casos; na A2, 8 casos; na A3, 10 casos; na A4, 5 casos e na A5, 5 casos. Nota-se, portanto, que com uma simples dosagem de TGP na A4 (noventa dias após a transfusão) teríamos detectado 71% dos receptores que desenvolveram HVC.

Observamos, ainda, que se em todos os nossos 16 receptores tivesse sido pesquisado o anti-VHC na A5 (cerca de 180 dias após a transfusão), o diagnóstico de HVC teria sido feito em 15 (93,7%) deles.

De acordo com o exposto, consideramos que em todos os receptores de transfusões de sangue, como medida complementar e sequencial deste ato terapêutico, deve ser realizada, no mínimo, uma dosagem de TGP, cerca de 90 dias após o episódio transfusional, e duas pesquisas do anti-VHC: a primeira aos seis e a segunda aos doze meses após a transfusão de sangue ou derivados.

Em relação aos custos que a implantação dos testes anti-VHC e anti-HBc trariam, cabe acrescentar que, segundo informações da direção do Hemocentro-Campinas, baseadas em preços praticados em janeiro de 1991, a pesquisa do anti-VHC custaria (levando-se em conta apenas o preço dos reagentes) cerca de 10 dólares por doador; enquanto o anti-HBc custava à época, cerca de 3,5 dólares por doador. O custo total é de 13,5 dólares/doador para a implantação destes testes nas rotinas sorológicas.

É claro, que o controle da transmissão das hepatites, nos bancos de sangue do país, não pode ser uma decisão isolada dos numerosos serviços hemoterápicos brasileiros. Entendemos que cabe aos órgãos responsáveis pela saúde no país a imediata adoção de medidas preventivas que sejam eficazes e obrigatórias para todos os bancos de sangue, como, aliás, já foi feito com outras doenças de transmissão sanguínea.

Desta maneira, acreditamos que os custos de implantação dos exames sorológicos nos doadores, para a melhor prevenção da HVB (anti-HBc) e da HVC (anti-VHC e anti-HBc), possam ser bastante diminuídos, se houver generalização destes procedimentos.

A nosso ver, devem ser criados ambulatórios especializados para o atendimento dos doadores e receptores de sangue, junto aos serviços hemoterápicos. Todos os doadores, anti-HBc ou anti-VHC positivos, devem ser investigados clínica e laboratorialmente, e afastados das doações de sangue. Por outro lado, todos os receptores de transfusões também devem ser seguidos, buscando detectar-se precocemente os casos de hepatites transfusionais.

VII - CONCLUSÕES

O estudo dos doadores e receptores de sangue ou derivados, na área de saúde da Unicamp, permitiu as seguintes conclusões:

1. As prevalências para o HBsAg e o anti-HBc, em doadores voluntários de sangue, foram respectivamente de 1,52 e 11,05%. Enquanto o HBsAg situa-se numa faixa entre o padrão de baixa prevalência e o padrão de prevalência intermediária, o anti-HBc apresenta-se com alta prevalência, quando comparado a outros países.
2. A prevalência encontrada para o anti-VHC foi de 2,1%, entre os doadores voluntários de sangue. Este valor é elevado, quando comparado às prevalências observadas em outros países.
3. A incidência de HPT, entre os receptores de transfusões, foi de 16,2%, e o VHC é o maior agente etiológico, respondendo por 89% dos casos.

4. A triagem sorológica para a HVB, com a pesquisa do HBsAg nos doadores, não impediu o desenvolvimento desta doença em 5,5% dos receptores. A pesquisa do anti-HBc nos doadores poderia evitar a transmissão da HVB, principalmente, descartando os doadores anti-HBc reagentes em altos títulos.
5. O anti-HBc, presente nas unidades transfundidas aos receptores, submeteu-os a um risco 4,5 vezes maior de adquirirem HVC-PT, quando comparados aos receptores de unidades anti-HBc negativas.
6. Se todas as unidades anti-HBc reagentes fossem descartadas no banco de sangue, 56,3% dos casos de HVC, em receptores, teriam sido prevenidos. O teste para a pesquisa do anti-HBc, portanto, pode ser usado como *marcador indireto* das HVC, em nosso meio.
7. Receptores de unidades anti-VHC positivas têm um risco 29 vezes maior de desenvolverem HVC, quando comparados a receptores de unidades

anti-VHC negativas.

8. Se todas as unidades anti-VHC reagentes fossem descartadas no banco de sangue, 79% dos casos de HVC nos receptores teriam sido prevenidos. O teste para a pesquisa do anti-VHC deve ser usado na prevenção das HVC-PT.
9. Os receptores que desenvolveram HVC apresentaram período de incubação de 71 dias, em média, com aumentos moderados de transaminases, tendo 77% deles normalizado os níveis de TGP, cerca de 63 dias, em média, após o pico da enzima. Após seis meses, 23% dos receptores ainda permaneceram com níveis de TGP elevados.
10. A soroconversão para o anti-VHC foi tardia em 71,4% dos casos de HVC-PT, tendo ocorrido, em média, 135 dias após a transfusão. Em apenas 28,6% dos casos ocorreu aumento de TGP, concomitantemente com a soroconversão para o anti-VHC.

11. A transfusão de unidades anti-VHC negativas pode transmitir HVC aos receptores, enquanto o anti-VHC, presente em receptores, parece proteger os mesmos de desenvolverem HVC, quando são transfundidos com unidades anti-VHC positivas.
12. Existe acometimento simultâneo, ou sequencial, pelo VHB e VHC, entre a população de doadores brasileiros estudados, porque 44,4% dos doadores anti-VHC positivos também são anti-HBc positivos.
13. Os testes para as pesquisas do anti-HBc e do anti-VHC possuem sensibilidades razoavelmente boas, e a introdução de ambos, nas triagens sorológicas, seguramente, não previniria todos os casos de HVC, embora pudesse, neste trabalho, ter evitado 83,3% dos casos de HPT.
14. é necessário elaborar-se protocolos transfusionais que considerem a transfusão, apenas, como o procedimento hemoterápico inicial.

Propomos o seguimento ambulatorial de todos os receptores com, no mínimo, uma dosagem de TGP, 90 dias após a transfusão, e duas pesquisas do anti-VHC, respectivamente seis e doze meses após a transfusão, para a detecção de casos de HPT.

VIII - RESUMO

Em 29833 doadores de sangue, estudados de outubro de 1985 até dezembro de 1989, medimos as prevalências do HBsAg e do anti-HBc, pelo método de ELISA. A prevalência para o HBsAg foi de 1,52% e para o anti-HBc de 11,05%. Entre 2783 doadores, com o padrão imunológico HBsAg negativo/anti-HBc positivo, 81,9% foram concomitantemente positivos para o anti-HBs.

Seguimos ambulatorialmente, por no mínimo 180 dias, 111 receptores de transfusões, para detectarmos a ocorrência de hepatites pós-transfusionais e os agentes etiológicos envolvidos. Nestes receptores, foram dosadas mensalmente as enzimas TGO e TGP, e pesquisadas as presenças dos marcadores: HBsAg, anti-HBc, anti-HBs e anti-VHC.

Também pesquisamos o anti-HBc e o anti-VHC nas 799 unidades transfundidas aos receptores. O anti-HBc foi reagente em 9% e o anti-VHC em 2,1% dos doadores testados.

O critério diagnóstico de hepatite pós-transfusional baseou-se nas elevações de TGP, com ou sem soroconversão para o VHB ou VHC, sendo também assim diagnosticados, os receptores que

apenas soroconverteram para o VHB ou VHC. Nos receptores, com elevações de TGP e sem soroconversão para o VHB ou para o VHC, também foram pesquisados o VHA e o CMV.

Estes critérios, isolados ou associados, permitiram diagnosticar HPT em 18 (16,2%) receptores. No final, entre os 18 casos, tivemos 16 (89%) causados pelo VHC, 1 (5,5%) causado pelo VHB e 1 (5,5%) caso restante, sem etiologia determinada, após ter sido seguido por 12 meses após a transfusão.

A partir do conhecimento da população de doadores, quanto ao seu estado imunológico para o anti-HBc e para o anti-VHC, observamos que 44 receptores receberam pelo menos uma unidade anti-HBc positiva e 67 receberam todas as unidades anti-HBc negativas. A população de receptores, transfundida com pelo menos uma unidade anti-HBc positiva, apresentou um risco 4,5 vezes maior de adquirir HVC, do que aquela que recebeu todas as unidades com anti-HBc negativo. Se o teste para pesquisa do anti-HBc fosse utilizado na triagem sorológica dos doadores de sangue, 56,3% dos casos de HVC nos receptores teriam sido prevenidos.

A população de receptores, que recebeu pelo menos uma unidade de anti-VHC positiva, apresentou um risco 29 vezes maior de aquisição de HVC, do que os receptores transfundidos com

todas as unidades anti-VHC negativas. Se o teste para a pesquisa do anti-VHC fosse introduzido na triagem dos doadores de sangue, 79% dos casos de HVC pós-transfusionais teriam sido prevenidos.

A introdução dos dois testes (anti-VHC e anti-HBc) associados poderia prevenir 83,3% dos casos de HPT nos nossos receptores.

A população dos doadores de sangue brasileiros parece ser acometida simultânea, ou sequencialmente, pelo VHB e pelo VHC, pois, 44,4% dos doadores anti-VHC positivos, também foram anti-HBc positivos, o que justifica a indicação do teste para a pesquisa do anti-HBc, como marcador indireto da HVC, em nosso meio.

Ao final, formulamos uma proposta para abordagem dos doadores e receptores nos bancos de sangue brasileiros, que permite detectar os potenciais transmissores e diagnosticar precocemente os receptores acometidos pela HVC.

ANEXO I. FÓRMULAS E DEFINIÇÕES ESTATÍSTICAS UTILIZADAS

I.1. PORCENTAGEM DE PREVALÊNCIA

A porcentagem de prevalência para um determinado marcador, entre os doadores de sangue, foi calculada pela fórmula:

$$\% \text{ prevalência} = \frac{\text{número de casos reagentes para o marcador}}{\text{população total de doadores}}$$

I.2. PORCENTAGEM DE INCIDÊNCIA

A porcentagem de incidência de hepatites pós-transfusionais, entre os receptores, foi calculada pela fórmula:

$$\% \text{ incidência} = \frac{\text{número de novos casos de hepatites}}{\text{população de risco}}$$

I.3. RISCO RELATIVO

A proporção entre as incidências de HPT, encontrada nos receptores expostos aos marcadores estudados (anti-HBc e anti-VHC) e nos não expostos, foi definida como risco relativo, que foi calculado pela fórmula:

$$RR = \frac{\text{porcentagem de incidência de HPT entre os expostos}}{\text{porcentagem de incidência de HPT entre os não expostos}}$$

I.4. SENSIBILIDADE

A porcentagem de sensibilidade é a porcentagem de pessoas, com a doença, que são detectadas pelos testes, e foi calculada pela fórmula:

$$\% \text{ sensibilidade} = \frac{TP}{TP+FN} \times 100,$$

onde TP = positivos verdadeiros e FN = falsos negativos.

I.5. ESPECIFICIDADE

A porcentagem de especificidade é a porcentagem de pessoas, sem a doença, que foram corretamente identificadas pelos testes como não doentes, e foi calculada pela fórmula:

$$\% \text{ especificidade} = \frac{TN}{TN+FP} \times 100,$$

onde TN = negativos verdadeiros e FP = falsos positivos.

I.6. VALOR PREDITIVO

O valor preditivo (VP) é a probabilidade que um indivíduo, com um teste positivo, tenha a doença, e foi calculado pela fórmula:

$$VP = \frac{TP}{TP+FP},$$

onde TP = positivos verdadeiros e FP = falsos positivos

Todos os cálculos para a eficácia bruta e eficácia corrigida máxima foram realizados de acordo com o proposto por Kozioł e cols. (1951).

As porcentagens de prevalência e incidência, os riscos relativos, as sensibilidades, as especificidades e os valores preditivos foram definidos e calculados, conforme o proposto por Mausner e Bahn (1953).

BIBLIOGRAFIA

1. SILVA, L.C.-Conceito, tipos de hepatites por vírus e evolução dos conhecimentos. In: SILVA, L.C., ed.-*Hepatites agudas e crônicas*. São Paulo, Sarvier, 1986. p. 1-7.
2. AACH, R.D.-Viral hepatitis. In: FEIGIN, R.D. & CHERRY, J.D., eds.-*Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1981. v. 1, p. 513-532.
3. MENDES, T.F.-Um século de vírus B. *Moderna Hepatologia*, 9:16, 1984.
4. FOX, J.P.; MANSO, C.; PENNA, H.A. & PARÁ, M.-Observation on the occurrence of icterus in Brazil following vaccination against yellow fever. *Amer. J. Hyg.*, 36:68-116, 1942.
5. Jaundice following yellow fever vaccination. Editorial. *JAMA*, 119:1110, 1942.
6. SAWYER, W.A.; MEYER, K.F.; EATON, M.D.; BAUER, J.H.; PUTNAM, P. & SCHWENTKER, F.F.-Jaundice in army personnel in the Western Region of the United States and its relation to vaccination against yellow fever. *Amer. J. Hyg.*, 39:337-430, 1944.
7. BEESON, P.B.-Jaundice occurring one to four months after transfusion of blood or plasma. Report of seven cases. *JAMA*, 121:1332-1334, 1943.
8. HAVENS, W.P., Jr.-Infectious hepatitis. *Medicine*, 27: 279-326, 1948.
9. MacCALLUM, F.O. & BRADLEY, W.H.-Transmission of infective hepatitis to human volunteers. *Lancet*, 2:228, 1944.
10. MacCALLUM, F.O. & BAUER, D.J.-Homologous serum jaundice. Transmission experiments with human volunteers. *Lancet*, 1:622-627, 1944.
11. PAUL, J.R.; HAVENS, W.P., Jr.; SABIN, A.B. & PHILIP, C.B.-Transmission experiments in serum jaundice and infectious hepatitis. *JAMA*, 128:911-915, 1945.
12. NEEFE, J.R.; GELLIS, S.S. & STOKES, J., Jr.-Homologous serum hepatitis and infectious (epidemic) hepatitis. Studies in volunteers bearing on immunological and other characteristics of the etiological agents. *Am. J. Med.*, 1:3-22, 1946.

13. STEIGMANN, F., HYMAN, S. & GOLDBLOOM, R.-Infectious hepatitis (homologous serum type) in drug addicts. *Gastroenterology*, 15:642-646, 1950.
14. APPELBAUM, E. & KALKSTEIN, M.-Artificial transmission of viral hepatitis among intravenous diacetylmorphine addicts. *JAMA*, 147:222-224, 1951.
15. STOKES, J., Jr.; BERK, J. E.; MALAMUT, L. L.; DRAKE, M. E.; BARONDESS, J. A.; BASHE, W. J.; WOLMAN, I. J.; FARQUHAR, J. D.; BEVAN, B.; DRUMMOND, R. J.; MAYCOCK, W. d' A.; CAPPS, R. B. & BENNETT, A. M.-The carrier state in viral hepatitis. *JAMA*, 154:1059-1065, 1954.
16. NEEFE, J. R.; NORRIS, R. F.; REINHOLD, J. G.; MITCHELL, C. B. & HOWELL, D. S.-Carriers of hepatitis virus in the blood and viral hepatitis in whole blood recipients. *JAMA*, 154:1066-1071, 1954.
17. MURRAY, R.; DIEFENBACH, W. C. L.; RATNER, F.; LEONE, N. C. & OLIPHANT, J. W.-Confirmation of carrier state by transmission experiments in volunteers. *JAMA*, 154:1072-1074, 1954.
18. HAVENS, W. P., Jr.-Viral hepatitis: multiple attacks in a narcotic addict. *Ann. Intern. Med.*, 44:199-203, 1956.
19. LEVINE, R. A.; PAYNE, M. A.-Homolous serum hepatitis in youthful heroin users. *Ann. Intern. Med.*, 53:164-178, 1960.
20. BANG, N. U.; RUEGSEGG, F.; LEY, A. B. & La DUE, J. S.-Detection of hepatitis carrier by serum glutamic oxalacetic transaminase activity. *JAMA*, 171:2303-2306, 1959.
21. ALLEN, J. G. & SAYMAN, W. A.-Serum hepatitis from transfusions of blood. *JAMA*, 180:1079-1085, 1962.
22. GRADY, G. F.; CHALMERS, T. C. & THE BOSTON INTER-HOSPITAL LIVER GROUP-Risk of post-transfusion viral hepatitis. *N. Engl. J. Med.*, 271:337-342, 1964.
23. MOSLEY, J. W.-The surveillance of transfusion-associated viral hepatitis. *JAMA*, 193:1007-1010, 1965.
24. BLUMBERG, B. S.; ALTER, H. J. & VISNICH, S.-A "new" antigen in leukemia sera. *JAMA*, 191:541-546, 1965.
25. BLUMBERG, B. S.; GERSTLEY, B. J. S.; HUNGERFORD, D. A.; LONDON, W. T. & SUTNICK, A. I.-A serum antigen (Australia antigen) in Down's syndrome, leukemia and hepatitis. *Ann. Intern. Med.*, 66:924-931, 1967.

26. KRUGMAN, S., GILES, J.P. & HAMMOND, J.-Infectious hepatitis. Evidence for two distinctive clinical, epidemiological and immunological types of infection. *JAMA*, 200:365-373, 1967.
27. OKOCHI, K. & MURAKAMI, S.-Observations on Australia antigen in Japanese. *Vox Sang.*, 15:374-385, 1968.
28. PRINCE, A.M.-An antigen detected in the blood during the incubation period of serum hepatitis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 60:814-821, 1968.
29. PRINCE, A.M.-Relation of Australia and SH antigens. *Lancet*, 2:462-463, 1968.
30. BLUMBERG, B.S., SUTNICK, A.I. & LONDON, W.T.-Australia antigen and hepatitis. *JAMA*, 207:1895-1896, 1969.
31. GILES, J.P., McCOLLUM, R.W., BERNDTSON, I.W., Jr. & KRUGMAN, S.-Relation of Australia/SH antigen to the Willowbrook MS-2 strain. *N. Engl. J. Med.*, 281:119-121, 1969.
32. GOCKE, D.J., GREENBERG, H.B. & KAVEY, N.B.-Correlation of Australia antigen with posttransfusion hepatitis. *JAMA*, 212:877-879, 1970.
33. BARKER, L.F., SHULMAN, N.R., MURRAY, R., HIRSCHMAN, R.J., RATNER, F., DIEFENBACH, W.C.L. & GELLER, H.M.-Transmission of serum hepatitis. *JAMA*, 211:1509-1512, 1970.
34. OKOCHI, K., MURAKAMI, S., NONOMIYA, K.-Australia antigen, transfusion and hepatitis. *Vox Sang.*, 18:289-300, 1970.
35. KRUGMAN, S. & GILES, J.P.-Viral hepatitis. New light on an old disease. *JAMA*, 212:1019-1029, 1970.
36. WALSH, J.M., PURCELL, R.H., MORROW, A.G., CHANOCK, R.M. & SCHMIDT, P.J.-Posttransfusion hepatitis after open-heart operations. *JAMA*, 211:261-265, 1970.
37. ALLEN, J.G.-Commercially obtained blood and serum hepatitis. *Surg. Gyn. & Obstetr.*, 131:277-281, 1970.
38. DANE, D.S., CAMERON, C.H. & BRIGGS, M.-Virus-like particles in serum of patients with Australia-antigen associated hepatitis. *Lancet*, 1:695-698, 1970.
39. ALMEIDA, J.D., RUBENSTEIN, D. & STOTT, E.J.-New antigen-antibody system in Australia-antigen-positive hepatitis. *Lancet*, 2:1225-1227, 1971.
40. 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. *N. Engl. J. Med.*, 299:1336-1340, 1974.

41. HOOFNAGLE, J.H.; GERETY, R.J. & BARKER, L.F.-Antibody to hepatitis B virus core in man. *Lancet*, 2:869-873, 1973.
42. KRUGMAN, S.; HOOFNAGLE, J.H.; GERETY, R.J.; KAPLAN, P.M. & GERIN, J. L.-Viral hepatitis, type B. DNA polymerase activity and antibody to hepatitis B core antigen. *N. Engl. J. Med.*, 290:1331-1335, 1974.
43. PURCELL, R.H.; WALSH, J.H.; HOLLAND, P.V.; MORROW, A.G.; WOOD, S. & CHANOCK, R.M.-Seroepidemiological studies of transfusion-associated hepatitis. *J. infect. Dis.*, 123:406-413, 1971.
44. RATZAN, K.R.; GREGG, M.B. & HANSON, B.-Transfusion-associated hepatitis in the United-States: an epidemiological analysis. *Amer. J. Epidemiol.*, 94:425-434, 1971.
45. Le BOUVIER, G.L.-The heterogeneity of Australia antigen. *J. infect. Dis.*, 123:671-675, 1971.
46. ZUCKERMAN, G.R.; HACKER, E.J. & AACH, R.D.-Epidemiological-clinical correlates of hepatitis B antigen subtypes. *Gastroenterology*, 66:408, 1974.
47. MAGNIUS, L.O. & ESPHARK, J.A.-New specificities in Australia antigen-positive sera distinct from the Le BOUVIER determinants. *J. Immunol.*, 109:1017-1021, 1972.
48. NIELSEN, J.D.; DIETRICHSON, O. & JUHL, E.-Incidence and meaning of the "e" determinants among hepatitis B antigen positive patients with acute and chronic liver diseases. *Lancet*, 2:913-915, 1974.
49. 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.
50. ROCHE, J.K. & STENGLE, J.M.-Comparison of the sensitivities of the newer detection systems for hepatitis B antigen. *Transfusion*, 13:258-267, 1973.
51. HOLLINGER, F.B.; AACH, R.D.; GITNICK, G.L.; ROCHE, J.K. & MELNICK, J. L.-Limitations of solid-phase radioimmunoassay for HBsAg in reducing frequency of post-transfusion hepatitis. *N. Engl. J. Med.*, 289:385-391, 1973.
52. FEINSTONE, S.M.; KAPIKIAN, A.Z. & PURCELL, R.H.-Hepatitis A: Detection by immune electron microscopy of a viruslike antigen associated with acute illness. *Science*, 182:1026-1028, 1973.
53. DIENSTAG, J.L.; ALAAMA, A.; MOSLEY, J.W.; REDEKER, A.G. & PURCELL, R. H.-Etiology of sporadic hepatitis B surface antigen-negative hepatitis. *Ann. Intern. Med.*, 87:1-6, 1977.

54. 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.
55. SZMUNESS, W.; PRINCE, A.M.; BROTHMAN, B. & HIRSCH, R.L.-Hepatitis B antigen and antibody in blood donors: an epidemiologic study. *J. infect. Dis.*, 127:17-25, 1973.
56. KNODELL, R.G.; CONRAD, M.E.; DIENSTAG, J.L. & BELL, C.J.-Etiological spectrum of post-transfusion hepatitis. *Gastroenterology*, 69:1278-1285, 1975.
57. PRINCE, A.M.; BROTHMAN, 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.
58. SZMUNESS, W.; DIENSTAG, J.L.; PURCELL, R.H.; HARLEY, E.J.; STEVENS, C.E. & WONG, D.C.-Distribution of antibody to hepatitis A antigen in urban adult populations. *N. Engl. J. Med.*, 295:755-759, 1976.
59. 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.
60. SEEFF, L.B.; ZIMMERMAN, H.J.; WRIGHT, E.C.; FINKELSTEIN, J.D.; GARCIA-PONT, P.; GREENLEE, H.B.; DIETZ, A.A.; LEEVY, C.M.; TAMBURRO, C.H.; SCHIFF, E.R.; SCHIMMEL, E.M.; ZEMEL, R.; ZIMMON, D.S. & McCOLLUM, R.W.-A randomized, double blind controlled trial of the efficacy of immune serum globulin for the prevention of post-transfusion hepatitis. *Gastroenterology*, 72:111-121, 1977.
61. 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.
62. VILLAREJOS, V.M.; VISONÁ, K.A.; EDUARTE, C.A.; PROVOST, P.J. & HIL-LEMAN, M.R.-Evidence for viral hepatitis other than type A or type B among persons in Costa Rica. *N. Engl. J. Med.*, 293:1350-1352, 1975.
63. RIZZETTO, M.; CANESE, M.G.; ARICÓ, S.; CRIVELLI, O.; TREPO, C.; BONINO, F. & VERME, G.-Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system (delta/antidelta) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers. *Gut*, 18:997-1003, 1977.
64. RIZZETTO, M.; SHIH, J.W.K.; GÖCKE, D.J.; PURCELL, R.H.; VERME, G. & GERIN, J.L.-Incidence and significance of antibodies to delta antigen in hepatitis B virus infection. *Lancet*, 2:986-990, 1977.

65. HADLER, S.C.; DE MONZON, M.; PONZETTO, A.; ANZOLA, E.; RIVERO, D.; MONDOLFI, A.; BRACHO, A.; FRANCIS, D.P.; GERBER, M.A.; THUNG, S.; GERIN, J.; MAYNARD, J.E.; POPPER, H. & PURCELL, R.H.-Delta virus infection and severe hepatitis. An epidemic in the Yucpa Indians of Venezuela. *Ann. Intern. Med.*, 100:339-344, 1984.
66. SMEDILE, A.; FARCI, P.; VERME, G.; CARNEL, A.; DENTILO, P.; OPOLON, P.; VERGANI, D.; CALLEDA, F.; CAPORASO, N.; TREPO, C.; GIMSON, A.; WILLIAMS, R. & RIZZETTO, M.-Influence of delta infection on severity of hepatitis B. *Lancet*, 2:945-947, 1982.
67. ROSINA, F.; SARACCO, G. & RIZZETTO, M.-Risk of post-transfusion infection with the hepatitis delta virus. *N.Engl.J.Med.*, 312:1488-1491, 1985.
68. BENSABATH, G.; HADLER, S.C.; SOARES, M.C.P.; FIELDS, H.; DIAS, L.B.; POPPER, H. & MAYNARD, J.E.-Hepatitis delta virus infection and Lámbrea hepatitis. Prevalence and role in fulminant hepatitis in the Amazon basin. *JAMA*, 258:479-483, 1987.
69. CRASKE, J.; DILLING, N. & STERN, D.-An outbreak of hepatitis associated with intravenous injection of factor-VIII concentrate. *Lancet*, 2:221-223, 1975.
70. CRASKE, J.; SPOONER, R.J.D. & VANDERVELDE, E.M.-Evidence for existence of at least two types of factor-VIII associated non-B transfusion hepatitis. *Lancet*, 2:1051-1052, 1978.
71. MYERS, T.J.; TEMBREVILLA-ZUBIRI, C.L.; KLATSKY, A.U. & RICKLES, F.R.-Recurrent acute hepatitis following the use of factor VIII concentrates. *Blood*, 55:748-751, 1980.
72. GERETY, R.J. & ARONSON, D.L.-Plasma derivatives and viral hepatitis. *Transfusion*, 22:347-351, 1982.
73. KHURDO, M.H.-Study of an epidemic of non-A, non-B hepatitis. Possibility of another human hepatitis virus distinct from post-transfusion non-A, non-B type. *Am.J.Med.*, 68:818-824, 1980.
74. WONG, D.C.; PURCELL, R.H.; SREENIVASAN, M.A.; PRASAD, S.R. & PAVRI, K.-Epidemic and endemic hepatitis in India: evidence for a non-A, non-B hepatitis virus aetiology. *Lancet*, 2:876-879, 1980.
75. KANE, M.A.; BRADLEY, D.W.; SHRESTHA, S.M.; MAYNARD, J.E.; COOK, E.H.; MISHRA, R.P. & JOSHI, D.D.-Epidemic non-A, non-B hepatitis in Nepal. Recovery of a possible etiologic agent and transmission studies in marmosets. *JAMA*, 252:3140-3145, 1984.
76. Centers for Disease Control - Enterically transmitted non-A, non-B hepatitis - East Africa. *M.M.W.R.*, 36:241-244, 1987.

77. 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.
78. ROBINSON, W. S.-The enigma of non-A, non-B hepatitis. *J. infect. Dis.*, 145:387-395, 1982.
79. 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. *N. Engl. J. Med.*, 304:989-994, 1981.
80. 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. *JAMA*, 246:630-634, 1981.
81. KAHN, R. A.; JOHNSON, G.; AACH, R. D.; HINES, A.; ELLIS, F. R. & MILLER, W. V.-The distribution of serum alanine aminotransferase levels in a blood donor population. *Am. J. Epidemiol.*, 115:929-940, 1982.
82. SILVERSTEIN, M. D.; MULLEY, A. G. & DIENSTAG, J. L.-Should donor blood be screened for elevated alanine aminotransferase levels? A cost-effectiveness analysis. *JAMA*, 252:2839-2845, 1984.
83. 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. *N. Engl. J. Med.*, 298:1379-1383, 1978.
84. NIERMEIJER, P. & GIPS, C. H.-Viral antibodies and the infectivity of serum in hepatitis B. *N. Engl. J. Med.*, 299:958, 1978.
85. GERLICH, W. H.; LUER, W.; THOMSEN, R. & THE STUDY GROUP FOR VIRAL HEPATITIS OF THE DEUTSCHE FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT-Diagnosis of acute and inapparent hepatitis B virus infections by measurement of IgM antibody to hepatitis B core antigen. *J. infect. Dis.*, 142:95-101, 1980.
86. 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.
87. LAI, K. N.; LAI, F. M. H.; LEUNG, M. W. Y.; LO, S. T. & TAN, J. S.-Hepatitis with isolated serum antibody to hepatitis B core antigen. *Am. J. Clin. Pathol.*, 93:79-83, 1990.

88. 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.
89. COSSART, Y.E.; KIRSCH, S. & ISMAY, S.L.-Post-transfusion hepatitis in Australia. Report of the Australian Red Cross study. *Lancet*, i:208-213, 1982.
90. VYAS, G.N. & PERKINS, H.A.-Non-B post-transfusion hepatitis associated with hepatitis B core antibodies in donor blood. *N. Engl. J. Med.*, 306:749-750, 1982.
91. KATCHAKI, J.N.; SIEM, T.H. & BROUWER, R.-Non-B post-transfusion hepatitis with hepatitis B core antibodies in donor blood. *N. Engl. J. Med.*, 307:628, 1982.
92. VYAS, G.N. & BLUM, H.E.-Non-B post-transfusion hepatitis with hepatitis B core antibodies in donor blood (second letter). *N. Engl. J. Med.*, 307:628-629, 1982.
93. BRÉCHOT, C.; HADCHOVEL, M.; SCOTTO, J.; FONCK, M.; POTET, F.; VYAS, G.N.; TIOLLAIS, P.-State of hepatitis B virus DNA in hepatocytes of patients with hepatitis B surface antigen-positive and-negative liver disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 78: 3906-3910, 1981.
94. 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.
95. KOZIOL, D.E.; HOLAND, 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.
96. KORETZ, R.L.; STONE, O. & GITNICK, G.L.-The long-term course of non-A, non-B post-transfusion hepatitis. *Gastroenterology*, 79:893-898, 1980.
97. MORRIS, E.M.-Paradoxical marker of non-A, non-B hepatitis (letter). *Ann. Intern. Med.*, 105:294, 1986.
98. KOZIOL, D.E.; ALLING, D.W. & ALTER, H.J.-Paradoxical marker of non-A, non-B hepatitis (second letter). *Ann. Intern. Med.*, 105:294, 1986.
99. 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.*, 51:236-238, 1986.

100. 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.
101. 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 of preventing posttransfusion non-A, non-B hepatitis. *Hepatology*, 9:449-451, 1989.
102. ONTO, H. & NINOMIYA, K.-Donor anti-HBc and ALT and non-A, non-B hepatitis. *Transfusion*, 29:277-278, 1989.
103. TROISI, C.L. & HOLLINGER, F.B.-Current tests for antibody to hepatitis B core antigen used to screen donors for non-A, non-B hepatitis are comparable to the original radioimmunoassay for hepatitis B core antigen. *Transfusion*, 27:438-440, 1987.
104. SCHMIDT, P.J.; LEPARC, G.F. & SAMIA, C.T.-Comparison of assays for anti-HBc in blood donors. *Transfusion*, 28:389-391, 1988.
105. KLINE, W.E.; BOWMAN, R.J.; ENNIS MCCURDY, K.K.; O'MALLEY, J.P. & SANDLER, S.G.-Hepatitis B core antibody (anti-HBc) in blood donors in the United States: implications for surrogate testing programs. *Transfusion*, 27:99-102, 1987.
106. AUBUCHON, J.P.; SANDLER, S.G.; FANG, C.T. & DODD, R.Y.-American Red Cross experience with routine testing for hepatitis B core antibody. *Transfusion*, 29:230-232, 1989.
107. 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.
108. KUO, G.; CHOO, Q.L.; ALTER, H.J.; GITNICK, G.L.; REDEKER, A.G.; PURCELL, R.H.; MIYAMURA, T.; DIENSTAG, J.L.; ALTER, H.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.
109. ESTEBAN, J.I.; ESTEBAN, R.; VILADOMIU, L.; LOPEZ-TALAVERA, J.C.; GONZÁLEZ, A.; HERNÁNDEZ, J.M.; ROGET, M.; VARGAS, V.; GENESCA, 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.

110. VAN DER POEL, C.L.; REESINK, H.W.; LELIE, P.N.; LEENTVAAR-KUYPERS, A.; CHOO, Q.L.; KUO, G. & HOUGHTON, M.-Anti-hepatitis C antibodies and non-A, non-B post-transfusion hepatitis in the Netherlands. *Lancet*, 2:297-298, 1989.
111. KUHNLE, P.; SEIDL, S.; STANGEL, W.; BEYER, J.; SIBROWSKI, W. & FLIK, J.-Antibody to hepatitis C virus in german blood donors. *Lancet*, 2:324, 1989.
112. ROGGENDORF, M.; DEINHARDT, F.; RASSHOFFER, R.; EBERLE, J.; HOPF, U.; MOLLER, B.; ZACHOVAL, R.; PAPE, G.; SCHRAMM, W. & ROMMEL, F.-Antibodies to hepatitis C virus. *Lancet*, 2:324-325, 1989.
113. JANOT, C.; COUROUCÉ, A.M. & MANIEZ, M.-Antibodies to hepatitis C virus in French blood donors. *Lancet*, 2:796-797, 1989.
114. SIRCHIA, G.; BELLOBUONO, A.; GIOVANETTI, A. & MARCONI, M.-Antibodies to hepatitis C virus in italian blood donors. *Lancet*, 2:797, 1989.
115. SANSONNO, D. & DAMMACCO, F.-Antibodies to hepatitis C virus in non-A, non-B post-transfusion and cryptogenetic chronic liver disease. *Lancet*, 2:798-799, 1989.
116. LIN-CHU, M.; TSAI, S.J.L.; WATANABE, J. & NISHIOKA, K.-The prevalence of anti-HCV among chinese voluntary blood donors in Taiwan. *Transfusion*, 30:471-473, 1990.
117. ZHANG, W.H.; LIU, C.B.; DE SUN, Y.; ALTER, H.J. & SHIH, J.W.K.-Hepatitis C virus causing non-A, non-B hepatitis in plasmapheresis centre. *Lancet*, 335:353, 1990.
118. 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.
119. BRETLER, D.B.; ALTER, H.J.; DIENSTAG, J.L.; FORSBERG, A.D. & LEVINE, P.H.-Prevalence of hepatitis C virus antibody in a cohort of hemophilia patients. *Blood*, 76:254-256, 1990.
120. WEINER, A.J.; KUO, G.; BRADLEY, D.W.; BONINO, F.; SARACCO, G.; LEE, C.; ROSENBLATT, J.; CHOO, Q.L.; HOUGHTON, M. - Detection of hepatitis C viral sequences in non-A, non-B hepatitis. *Lancet*, 335:1-3, 1990.
121. VAN DER POEL, C.L.; REESINK, H.W.; SCHAASBERG, W.; LEENTVAAR-KUYPERS, A.; BAKKER, E.; EXEL-DEHLERS, P.J. & LELIE, P.N.-Infectivity of blood seropositive for hepatitis C virus antibodies. *Lancet*, 335:558-560, 1990.

122. 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. *N. Engl. J. Med.*, 321:1494-1500, 1989.
123. HADLER, S. C.; FAY, O. H.; PINHEIRO, F. & MAYNARD, J. E. - La hepatitis en las Americas: Informe del grupo colaborador de la OPS. *Bol. Of. Sanit. Panam.*, 103:185-208, 1987.
124. CARRILHO, F. J. & SILVA, L. C. - Epidemiologia. In: SILVA, L. C., ed. - *Hepatites agudas e crônicas*. São Paulo, Sarvier, 1986. p. 47-69.
125. GAYOTTO, L. C. C. - Soroepidemiologia da hepatite pelo vírus B: experiência brasileira. *Rev. Paul. Med.*, 103:219-221, 1985.
126. MATTOS, J. T. S.; TEIXEIRA, J. M. S. & BRITO, E. C. - Prevalência dos marcadores HBs-Ag na população do Distrito Federal. In: *Anais do XXV Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. Rev. Soc. Bras. Med. trop.*, 22:179, 1989.
127. WALDMAN, E. A.; SANNAZZARO, C. R.; GOUVEIA, J. F.; ROMÃO, E.; SPESSOTTO, M. Jr.; TANAKA, A. Y. & MENDES, R. H. C. - Frequência de portadores de infecção chagásica e de AgHBs em doadores de sangue de alguns municípios do Estado de São Paulo. In: *Anais do XVIII Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, Ribeirão Preto-SP, Brasil*, A17, 1982.
128. CARRILHO, F. J.; BALDY, J. L. S.; TAKATA, P. K.; ADUM, S. & ZEITUNE, J. M. R. - Prevalence and study of asymptomatic carriers of hepatitis B surface antigen in blood donors in Londrina, South of Brazil. *G.E.D.*, 3:13-20, 1984.
129. RUIZ, M. A.; MELO E FARO, E. M.; REIS, A. L. G. & MAGALHÃES, G. - Prevalência de sífilis, Chagas, hepatite B e HIV-1, em doadores de sangue do Hospital Guilherme Álvaro. In: *Anais do XIX Congresso Brasileiro de Hematologia. Boletim*, 12(155):112, 1990.
130. SOUZA, A. M.; VAZ, R. S.; CARVALHO, M. B.; ARAI, Y. & HAMERSCHLAK, N. - Prevalência de testes sorológicos relacionados à hepatite B e não-A, não-B em doadores de sangue. In: *Anais do XIX Congresso Brasileiro de Hematologia. Boletim*, 12(155):103, 1990.
131. LUZZI, J. R.; SCHALCH, A. L.; BERTONCELLO, C. E.; FUCHS, F. & NEVES, P. A. - Determinação de anti-HBc em doadores de sangue. In: *Anais do XIX Congresso da Sociedade Brasileira de Hematologia. Boletim*, 12(155):109, 1990.

132. NOGUEIRA, C.M.J.; COELHO, V.C.; FERREIRA, H.S.M.; COSTA, L.C. & JUNQUEIRA, M.J.P.-Avaliação dos resultados de marcadores virais de hepatite em doadores de sangue do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - U.F.R.J. In: Anais do XIX Congresso da Sociedade Brasileira de Hematologia. *Boletim*, 12(155):107, 1990.
133. DRISS, F.; BOBOC, B.; ZARSKI, J.P.; CALS, M.J.; POL, S.; EME, D.; EKINDJIAN, O.G.; COUROUCE, A.M.; BRECHOT, C.; BERTHELOT, P. & NALPAS, B.-An epidemiological and clinical study of transaminase levels and hepatitis B antibodies in 1100 blood donors. *Vox Sang.*, 57:43-48, 1989.
134. KITCHEN, A.D.; HARRISON, T.J.; MEACOCK, T.J.; ZUCKERMAN, A.J. & HARRISON, J.F.-Incidence and significance of hepatitis B core antibody in a healthy blood donor population. *J. Med. Virol.*, 25:69-75, 1988.
135. HETLAND, G.; SKAUG, K.; LARSEN, J.; MAELAND, A.; STROMME, J.H. & STORVOLD, G.-Prevalence of anti-HCV in Norwegian blood donors with anti-HBc or increased ALT levels. *Transfusion*, 30:776-779, 1990.
136. DE SANTIS, G.C.; PRADO, B.P.A., Jr; SAVAIA, C.G.; COVAS, D.T.; SI-MÕES, B.P. & BOTURÃO NETO, E.-Prevalência de marcadores para hepatite B em amostra de doadores positivos para o anti-HBc. In: Anais do XIX Congresso da Sociedade Brasileira de Hematologia. *Boletim*, 12(155):24, 1990.
137. LUZZI, J.R.; SCHALCH, A.L.O.; BERTONCELLO, C.E.; FUCHS, F. & NEVES, P.A.-Avaliação inicial do teste anti-HCV na rotina de banco de sangue. In: Anais do XIX Congresso da Sociedade Brasileira de Hematologia. *Boletim*, 12(155):110, 1990.
138. WENDEL, S.; LUZZI, J.R. & RUSSO, C.-Incidência de anti-HCV em doadores de sangue. Primeiros resultados do Hospital Sírio Libanês. In: Anais do XIX Congresso da Sociedade Brasileira de Hematologia. *Boletim*, 12(155):102, 1990.
139. SOUZA, A.M.; VAZ, R.S.; CARVALHO, M.B.; ARAI, Y. & HAMERSCHLAK, N.-Prevalência de testes sorológicos relacionados à hepatite B e não-A, não-B em doadores de sangue. In: Anais do XIX Congresso da Sociedade Brasileira de Hematologia. *Boletim*, 12(155):103, 1990.
140. CHIATTONE, C.S.; LANGHI, D.M., Jr.; FERRARI, L.F.N.; ALVES, R.C.S. & CASTRO, M.G.F.-Prevalência de anti-HCV em doadores de sangue do Serviço de Hemoterapia da Santa Casa de São Paulo. In: Anais do XIX Congresso da Sociedade Brasileira de Hematologia. *Boletim*, 12(155):26, 1990.
141. RICHARD, D.-The usefulness of surrogate markers anti-HBc and ALT for post-transfusion non-A, non-B hepatitis prevention. *J. Virol Methods*, 17:105-117, 1987.

142. COLOMBO, M.; OLDANI, S.; DONATO, M.F.; BORZIO, M.; SANTERE, R.; ROFFI, L.; VIGANÓ, P. & CARDNEL, A.-A multicenter prospective study of post-transfusion hepatitis in Milan. *Hepatology*, 7:709-712, 1987.
143. HOOFNAGLE, J.H.-Editorials. Posttransfusion hepatitis B. *Transfusion*, 30:384-386, 1990.
144. DIENSTAG, J.L.-Non-A, non-B hepatitis. I. Recognition, epidemiology, and clinical features. *Gastroenterology*, 85:439-462, 1983.
145. DIENSTAG, J.L.-Non-A, non-B hepatitis. II. Experimental transmission, putative virus agents and markers, and prevention. *Gastroenterology*, 85:743-768, 1983.
146. 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.
147. LINDEN, J.V. & KEEGAN, M.C.-Decrease in hepatitis B after initiation of anti-HBc testing. *Transfusion*, 29(8), 235, 1989.
148. ESTEBAN, J.I.; GONZÁLEZ, A.; HERNÁNDEZ, J.M.; VILADOMIU, L.; SÁNCHEZ, C.; LÓPEZ-TALAVERA, J.C.; LUCEA, D.; MARTÍN-VEGA, C.; VIDAL, X.; ESTEBAN, R. & GUARDIA, J.-Evaluation of antibodies to hepatitis C virus in a study of transfusion-associated hepatitis. *N. Engl. J. Med.*, 323:1107-1112, 1990.
149. GONÇALES, N.S.L.; NICOLAU, C.A.P.; SOUZA NETO, R.; ZEN, G.C.; TOMA, L.M.; NODA, M.; PEREIRA, C.A.L.; SANTOS, R.C.; PUZZILLI, M.; PELLEGRINO, J., Jr.-Prevalência de Chagas, sífilis, hepatite B e HIV-1 em doadores de sangue do Hemocentro-Campinas. In: Anais do XIX Congresso da Sociedade Brasileira de Hematologia. *Boletim*, 12(155):100, 1990.
150. TEGTMEIER, G.E.; PARKS, L.H.; BLOSSER, J.K.; POLITO, A.; HOUGHTON, M.; DINELLO, R.; KUO, G. & BAYER, W.L.-Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in blood donors with surrogate markers of non-A, non-B hepatitis. *Transfusion*, 29:448, 1989.
151. OHTO, H.; NOMURA, H.; OHMURA, K.; ISHIJIMA, A. & OKAZAKI, S.-Low overlap between anti-HCV and anti-HBc in Japanese. *Transfusion*, 31:88-89, 1991.
152. JANOT, C.; COUROUCE, A.M. & MANIEZ, M.-Antibodies to hepatitis C virus in French blood donors (letter). *Lancet*, 2:796-797, 1989.
153. KAUSNER, J.S. & BAHN, A.K.-*Epidemiology. An introductory text*. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1974.