

6/

**MINISTÉRIO DA SAÚDE**  
**ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA**  
**NÚCLEO DE ESTUDOS EM SAÚDE COLETIVA**  
**SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DE PERNAMBUCO**

**PREVENÇÃO DA HEPATITE C TRANSFUSIONAL**

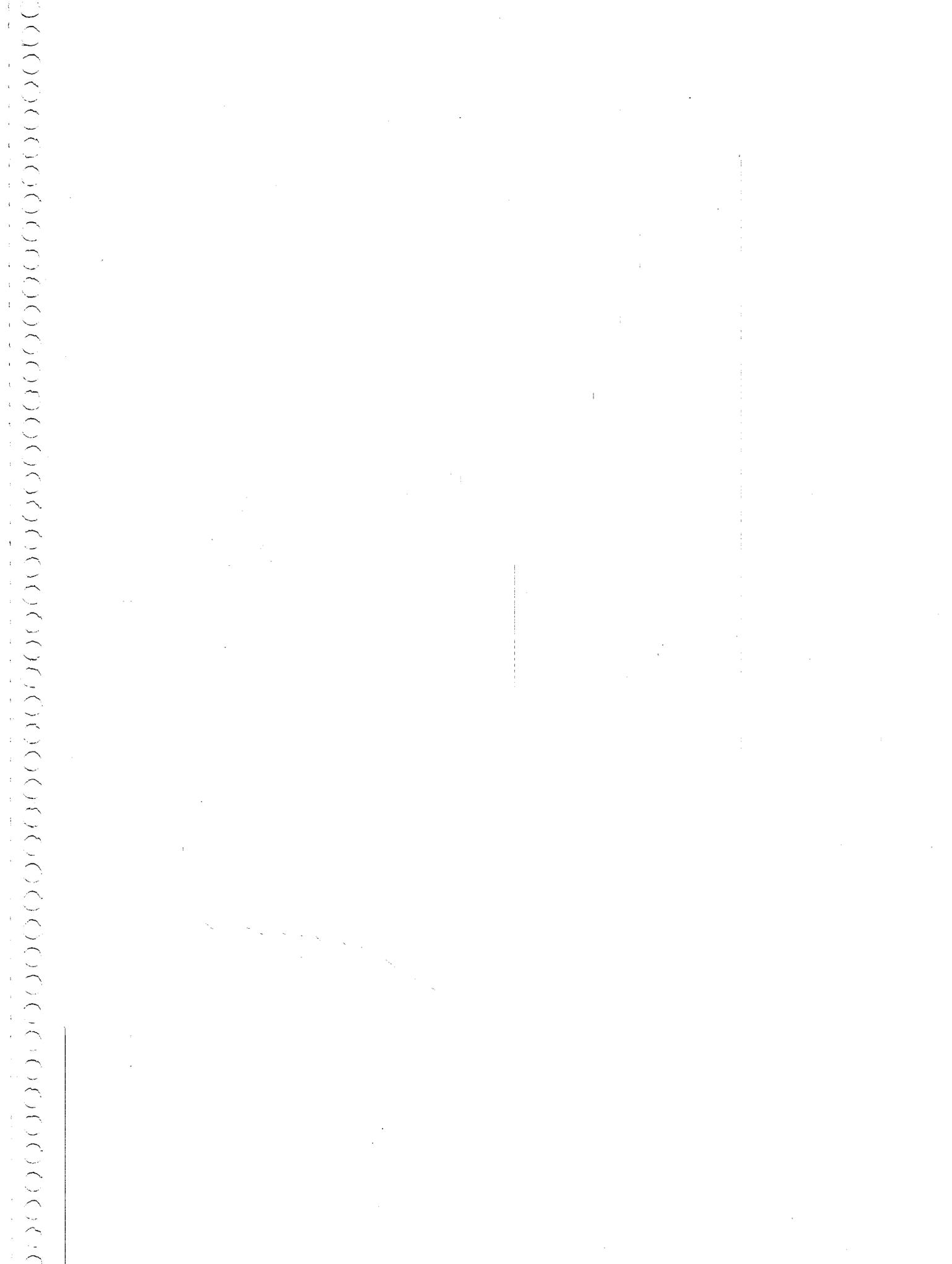
**Monografia apresentada como exigência parcial a conclusão do  
Curso Regionalizado de Especialização para Dirigentes de  
Vigilância Sanitária**

**CONSULTA**

**JOSEMARYSON DAMASCENA BEZERRA**

(043.4) "1995"  
B574p

**RECIFE, 10 DE ABRIL DE 1995**



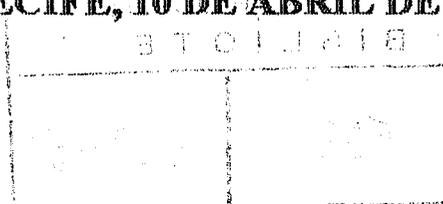
**NESC/FIOCRUZ  
BIBLIOTECA**

**MINISTÉRIO DA SAÚDE  
ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA  
NÚCLEO DE ESTUDOS EM SAÚDE COLETIVA  
SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DE PERNAMBUCO**

**PREVENÇÃO DA HEPATITE C TRANSFUSIONAL**

**JOSEMARYSON DAMASCENA BEZERRA**

**RECIFE, 10 DE ABRIL DE 1995**



## SUMÁRIO

SÍNTESE.....	02
INTRODUÇÃO.....	03
O VÍRUS E OS EXAMES SOROLÓGICOS NO DIAGNÓSTICO.....	04
MARCADORES INDIRETOS.....	05
CONCLUSÃO.....	08
BIBLIOGRAFIA.....	10

# A PREVENÇÃO DA HEPATITE C TRANSFUSIONAL

## SÍNTESE

A crescente ocorrência de hepatite C transfusional, exige um maior controle na transfusão sanguínea, objetivando garantir segurança transfusional. O alto custo e o uso de uma avançada tecnologia na pesquisa do vírus propriamente dito, nas rotinas dos bancos de sangue, como instrumento de exclusão de doadores positivos é atualmente inviável, restando a opção da pesquisa de anticorpos anti-HCV no candidato à doação, e se reativo, comparar com métodos mais avançados de radioimunoensaio. No entanto a ocorrência de Hepatite C pós-transfusional relacionada a doadores não reagentes para anti-HCV, tem exigido a realização de outros testes sorológicos como marcadores indiretos, como a pesquisa de anti-HBc e a dosagem de ALT, que apesar de preconizados pela Portaria Ministerial 1376/93, não é cumprido em 100% dos estabelecimentos hemoterápicos do Estado de Pernambuco. O diagnóstico realizado com a pesquisa de anticorpos anti-HCV tem avançado tecnologicamente nos últimos 2 anos e hoje os testes de 3ª geração contém partes da estrutura viral mais estável o que confere um caráter de maior precisão.

## INTRODUÇÃO

A HEPATITE é uma doença que caracteriza-se por distúrbios das funções hepáticas, podendo ser ou não provocada por VÍRUS. Das hepatites virais as mais conhecidas são Hepatite A, Hepatite B, Hepatite C, Hepatite D e Hepatite E. Dessas apenas as hepatites dos tipos B, C e D evoluem para infecção crônica levando à cirrose e ao carcinoma hepático<sup>Ⓢ</sup>. Esses tipos são transmitidos, principalmente, por via parenteral, sendo a hepatite C a de maior incidência dentre as hepatites associadas à transfusão sanguínea, representando 90% dos casos.

Com a descoberta do Antígeno Austrália e conseqüentemente a implantação das técnicas para detecção do HBSag pelos bancos de sangue na exclusão de doadores, a hepatite pós-transfusional do tipo B, quase que foi eliminada, persistindo no entanto, um outro tipo de hepatite conhecida, na época, como Não A Não B, hoje hepatite C, graças a descoberta do vírus em 1988, e o conhecimento quase que por completo da estrutura viral, facilitando a elaboração de técnicas mais sensíveis na detecção de anticorpos específicos o que garantiu uma drástica redução da doença.

Este trabalho é baseado em pesquisa bibliográfica relacionada com prevenção da hepatite C transfusional e o questionamento do uso de marcadores indiretos, para detecção de hepatite C, como método de exclusão de candidatos a doação de sangue.

## O VÍRUS E OS EXAMES SOROLÓGICOS NO DIAGNÓSTICO

O diminuto tamanho do vírus não permitiu sua visualização e nem todos os seus componentes estruturais puderam ser plenamente identificados. Sua identificação se deu através da extração do RNA do vírus da Hepatite C, retirado do plasma de chipanzé, aplicando técnicas de biologia molecular. Estudos, utilizando microporos tem mostrado que seu diâmetro é 32nm e constatou-se, também, que é envolvido por uma cápsula lipídica, sensível ao clorofórmio e que se inativa por luz ultravioleta, à temperatura de 60°C durante 30 minutos e a 100° C durante 2 minutos. Genomicamente o vírus da hepatite C assemelha-se bastante aos da Febre Amarela e ao da Dengue (os Flaviviridae). O genoma, formado de RNA constituído, de aproximadamente 10000 nucleotídeos, de cadeia simples positiva que atua também na síntese das proteínas específicas, encontra-se dividido em duas partes: uma estrutural integrada por todas as proteínas que dá a verdadeira estrutura viral "core, envelope" e a não estrutural subdividida em 5 partes NS1, NS2, NS3, NS4, NS5. ● anexol.

Através de clonação em leveduras conseguiu-se antígeno formado por 363 aminoácidos da região não estrutural do genoma, sendo utilizado para detectar anticorpos anti-HCV. Com o surgimento do método diagnóstico de reação em cadeia de polimerase PCR (polymerase chain reaction), que consiste em ampliar in-vitro o DNA de uma célula sem necessidade de recorrer a cultivos celulares, podendo ser realizado usando quantidades mínimas, sendo assim, possível confirmar ou não, a existência do vírus da hepatite C, nos casos onde há reação para anti-HCV, pesquisando-se o vírus propriamente dito. ● O aprimoramento de técnicas de enzimoimunoanálise, na detecção de anticorpos anti-HCV garantem maior sensibilidade e conseqüentemente maior segurança. Atualmente os testes de 3ª geração, os que contém a região NS5, são considerados os mais sensíveis, e mais

precisos, pois essa região é relativamente conservada nas várias cepas dos vírus em diversas partes do mundo. ●

## MARCADORES INDIRETOS

Estudos realizados em várias partes do mundo apontam para a necessidade do uso de marcadores indiretos nas rotinas de triagem de doadores de sangue, objetivando maior segurança transfusional. Um desses estudos foi realizado no Hemocentro de Campinas pelo professor Fernando Lopes Gonçalves Júnior em 1991. O estudo baseou-se em uma pesquisa prospectiva em 111 receptores de transfusão, para avaliar a incidência de hepatites pós transfusionais. Os pacientes que apresentaram dosagens de ALT (alanina amino transferase) acima de 70UI/L e mantiveram valores elevados, acima de 20UI/L, e ou que soro converteram para anti-HCV foram diagnosticados como portadores de hepatite pós transfusional. Foi avaliada a relação entre a presença dos anticorpos anti-HBc e anti-HCV em doadores e a ocorrência de hepatites pós-transfusionais a eles associadas. Registrou-se 18 (16,2%) quadro de HPT (Hepatite pós-transfusional) sendo que desses 89% causado pelo VHC (vírus da Hepatite C), 5,5 pelo VHB (vírus da Hepatite B) e 5,5% de etiologia indeterminada. Os resultados mostrados na tabela 1 (anexo 2) demonstram que as prevalências de anti-HBc entre doadores é de 9,0% e anti-HCV é de 2,1%. Já a tabela 2 (anexo 3) demonstra que o receptor está submetido a um risco relativo de 5,3 vezes maior de adquirir hepatite C quando a ele é transfundido sangue anti-HBc positivo comparado com os receptores de unidades anti-HBc negativo. A tabela 3 (anexo 4) mostra casos onde as unidades transfundidas eram anti-HCV negativo e pacientes desenvolveram HPT, havendo relato que um deles recebeu 49 unidades sendo apenas uma anti-HBc positiva. Nesse estudo também ficou demonstrado que 44,4% dos doadores anti-HCV positivos, também foram anti-HBc positivo. A tabela 4 (anexo 6) mostra que 87,5% dos receptores que apresentaram ALT elevada tiveram soro conversão para anti-HCV. O tempo decorrido entre a transfusão e o aumento da ALT variou entre em média 71 dias e o tempo da soroconversão durou em média 135 dias. Em contra partida 2 dos casos estudados converteram para anti-HCV sem que alterassem seus níveis de ALT.

A prevalência para anti-HBc na população brasileira é considerada uma das mais altas da América do Sul, atingindo 27,6%, perdendo apenas para a República Dominicana ( 81% ) e para o Suriname 37,9%. Em indígenas da Amazônia, a prevalência é próxima de 90%. Em doadores de sangue a prevalência para esse marcador varia nas diversas regiões do país, sendo encontrada em Campinas, de acordo com estudos do Hemocentro-Campinas, 11,05%, enquanto que nos Estados Unidos é de até 6,38% e na Europa apresenta uma variação bastante significativa entre os diversos países, tendo sido registrado prevalência de até 17,3% no caso da Espanha. Ainda persistem dúvidas, entre os pesquisadores, sobre o que motiva a alta prevalência para anti-HBc em várias partes do mundo. Para alguns autores pode ser devido a ocorrência de falsos positivos que necessitam testes confirmatórios por radioimunoensaio (RIE). Outros consideram que os testes ELISA, preparados pela tecnologia do DNA recombinante, são comparáveis ao teste original de RIE , para a pesquisa do anti-HBc entre os doadores de sangue. ©

Há relatos em que a prevalência de Anti-HCV em pacientes submetidos a hemodiálise e transfusão sanguínea é de 44% e com elevação dos níveis de ALT em 54,6% © Nos casos de hemofílicos a prevalência é bastante elevada, chegando a 90% quando recebem fatores sem tratamento que comprovadamente inativem vírus, no entanto os pacientes que receberam fatores devidamente tratados, são anti-HVC negativo. © Já em casos de doadores de sangue a prevalência de anti-HCV no Brasil é de 2,6 %

Em em Caracas , utilizando método ELIZA de 2ª geração e dosagem dos níveis de ALT, estudo prospectivo foi realizada em 200 pacientes isentos de riscos para hepatite C, demonstrando que 03 pacientes (1,5%) apresentaram anti-HCV positivo todos confirmada por RIBA (Recombinant Immunoblot Assay) e em todos, elevados níveis de ALT, variando de 79 a 91 UI acima duas vezes do valor normal que varia de 0 a 38 UI. ©

Dados do Boletim Epidemiológico do Ministério da Saúde, computados entre os meses de janeiro e setembro de 1993 demonstram que dos 385.443 exames realizados em todo o país, 1,29% foi positivo para anti-HCV $\oplus$ . Em Pernambuco dos 55.437 exames realizados, apenas no Hemocentro-Recife aplicando o teste anti-HCV em caráter experimental e não fazendo parte da rotina, 0,28% foi positivo (anexo 5). Levando-se em consideração a não obrigatoriedade do teste anti-HCV, na época da coleta dos dados a não realização dos testes para marcadores indiretos ALT e anti-HBc, e que os dados referem-se apenas às doações realizadas no Hemocentro-Recife, esses números são bastante significativo

## CONCLUSÃO

As informações oficiais sobre a prevalência de anti-HCV em doadores no Brasil não apresentam a menor confiabilidade, pois a obrigatoriedade desse teste sorológico data de dezembro de 1993, com a publicação da Portaria 1376/93 do Ministério da Saúde, e ainda hoje grande parte dos hemocentros oficiais e banco de sangue particulares do país não cumprem a Portaria sequer no que se refere aos testes sorológicos. Em Pernambuco 100% dos estabelecimentos de captação e fracionamento de sangue não realizam testes com marcadores indiretos como ALT e anti-HBc, o que além de ferir normas legais que disciplinam a matéria, aumenta o risco de contrair hepatite C transfusional.

A dificuldade de um preciso diagnóstico para hepatite C pós-transfusional e a subnotificação, restringe o número de casos, em Pernambuco, a apenas alguns catalogados pelo serviço do Hospital das Clínicas, referência para todo o Estado, para onde são encaminhados os doadores com sorologia positiva para anti-HCV e confirmado por LIA (Line immunoassay) da honorrede pública. No entanto, a significante prevalência para anticorpos anti-HCV, anti-HBc em nosso país, e os riscos de contrair Hepatite C pós-transfusional quando não são realizados testes sorológicos conhecidos como marcadores indiretos, anti-HBc e ALT, por si só demonstram, na ausência de dados estatísticos, o expressivo número de portadores dessa patologia.

A grande discussão entre os estabelecimentos hemoterápicos que fracionam sangue, hemocentros e bancos de sangue particulares, é a desnecessariedade dos testes sorológicos preconizados pela Portaria 1376/93, anti-HBc e ALT, por onerar o produto final, haver inúmeros descartes de bolsas, retardar os resultados, quando apenas a pesquisa de anticorpo anti-HCV seria o suficiente para triar doadores. Experiência em várias partes do mundo, inclusive no Brasil tem direcionado para o uso dos marcadores

indiretos, por entender que não há plena eficácia nos testes hoje aplicados na triagem de doadores, permanecendo sempre um significativo intervalo de tempo entre a contaminação e a formação de níveis séricos de anticorpos detectáveis pela pesquisa de anti-HCV, além de se ter hodiernamente constatado, em várias partes do mundo, um elevado número de hepatite pós-transfusionais de etiologia desconhecida que, evidentemente, não seriam detectáveis pelos métodos hoje empregados, restando no entanto, os marcadores indiretos como elementos paramétrais, para tornar inaptos doadores com elevados níveis para esses marcadores. Estudos comparativos utilizando-se testes de última geração e PCR devem ser aprofundados afim de analisar seguramente a desnecessariedade do uso de marcadores indiretos como motivos de exclusão de doadores, levando-se em consideração não apenas a Hepatite C mais também outros tipos de HPT de etiologia desconhecida.

A segurança transfusional é um preceito constitucional garantida a todos os cidadãos, sendo necessário usar todos os meios tecnológicos disponíveis para que não mais seja possível se repetir frases como a do Dr. Roberto Chabo, ex- secretário Nacional de Vigilância Sanitária no ano de 1993: " O paciente que recebe uma transfusão de sangue no Brasil submete-se a uma verdadeira roleta-russa com chances de contrair doenças infecciosas, como hepatite e Aids". ●●.

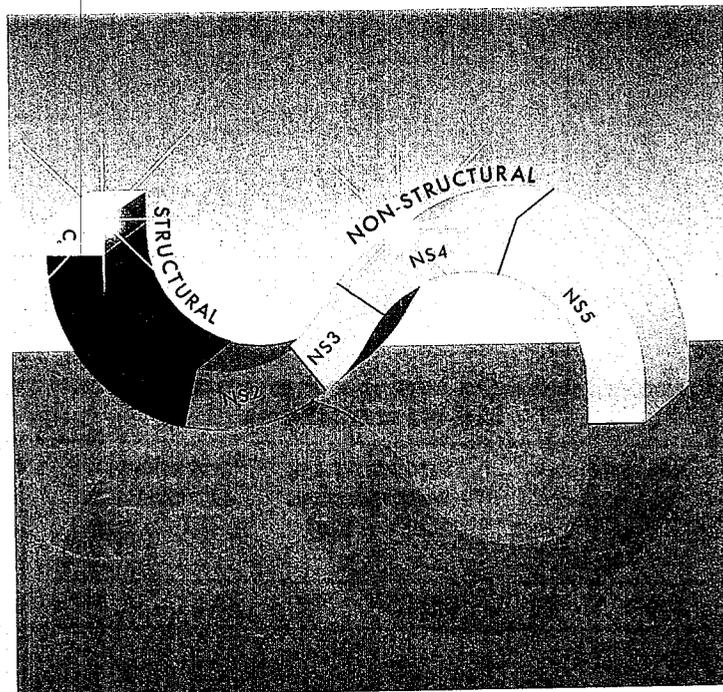
## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ①. FERRAZ, M.L.C.G. ; LOPES, R.S.; ADANIA, P.M.C.; - Tratamento das hepatites virais crônicas. *Rev Ass Med Brasil*, 39(2): 107-114, 1993
- ②. GRANATO, G.; O desenvolvimento das técnicas de HCV. *Organom News*, ano I - Nº 4, 1995
- ③. GONÇALVES, F.L.; PEDRO, R.J.; SILVA, L.J.; BUCCATO, R.S.B.S.; GONÇALVES, N.S.L.; - Hepatites pós-transfusionais na cidade de Campinas, SP, Brasil II. Presença de dos anticorpos anti-HBc e anti-HCV em candidatos a doadores de sangue e ocorrência de hepatites pós-transfusionais pelos vírus C nos receptores de sangue ou derivados. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 35(1): 63-71, 1993.
- ④. GONÇALVES, F.L.; PEDRO, R.J.; SILVA, L.J.; BUCCATO, S.B.S.; RAMOS, M. C.; GONÇALVES, N.S.L.; - Hepatites pós-transfusionais na cidade de Campinas, SP, Brasil I. Incidência, agentes etiológicos e aspectos clínicos-epidemiológicos da hepatite por vírus C. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 35(1): 53-62, 1993.
- ⑤. ALBORNOZ, A.; ESAA, R.; DE LEON, L.R.; MUJICA, C.; - Anti-VHC en pacientes sin factores de riesgo para hepatitis C. Estudio prospectivo en 200 pacientes. *Revista de la Sociedad Venezolana de Gastroenterología*, 47(3): 136-138, 1993
- ⑥. CAMPS, D.H.; AZCONA, S.; BERTOLA, S.; KOHN, I.; NOGUERA, E.; GARZON, M.F.; BONGIORNO, E.; MASSARI, P.; DE ARTEAGA, J.; - The

- prevalence of anti- hepatitis virus C antibodies in chronic hemodialysis patients.  
*Medicina, B. Aires, 56(6): 511-5, 1992*
- ⑨. Usos diagnósticos de la reacción en cadena de la polimerasa. - *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana, 117(2): 164-5, 1994*
  - ⑩. GONZÁLEZ, A; ESTEBAN, J.I; - Hepatitis postransfusional. - *Unidad de hepatología - Universidad Autónoma . Barcelona, 193-200, 1992*
  - ⑪. GONÇALVES, F.L; PEDRO, R.J; SILVA, L.J; BUCCATO, R.S.B.S.; PAPAORDANOU, P.M.O; SOUZA, C.A. GONÇALVES, N.S.L; JÚNIOR, J.P. - Prevacências do HBsAg, do Anti-HBc e do Anti-HCV na população de candidatos a doadores de sangue do Hemocentro-Campinas, *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo, 35(1): 45-51, 1993*
  - ⑫. *Boletim Epidemiológico - Ministério da Saúde - Programa Nacional de Sangue e Hemoderivados - COSAH. 1(3) : 65, 1993*
  - ⑬. - *Jornal do CFM, 5: junho/1993 Os obscuros caminhos do sangue brasileiro*
  - ⑭. *Portaria do Ministério da Saúde - Nº 1376/93 de 19 de novembro de 1993 - D.O 2 de dezembro de 1993*
  - ⑮. JUAN, I; GONZÁLEZ, A; SANCHEZ, C; VEGA, C. M; VILADOMIU, L; - Evolution of antibodies to hepatitis C virus in a study of transfusion associated hepatitis. *The new england journal of medicine, 323(16); 1107-12, 1990*

- . SOARES, M.C.P; MENEZES, R. C; MARTINS, S. J; BENSABATH, G; -  
Epidemiologia dos vírus das hepatites B, C e D na tribo indígena Parakanã  
Amazônia Oriental Brasileira. Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana ,  
117(2): 124-5, 1994

# ANEXO 1



## ANEXO 4

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

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

\* N = Números de Receptores.

## ANEXO 6

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

Receptores	Níveis ALT detectados nas várias amostras									Intervalo de Tempo Observado Entre				
	N	AO	A1	A2	A3	A4	A5	A6	A7	An*	transfusão e aumento de ALT (> que 70 UI/l) (dias)	normalização dos níveis de ALT (dias)	transfusão/ soroconversão para o VHC (dias)	maior valor ALT/ soroconversão para o VHC (dias)
14	12	64	120	71	24	21	17	16	-	-	69	63	132	63
15	03	07	11	108	54	09	06	07	04	-	92	91	183	91
23	11	04	13	149	36	09	10	-	-	-	116	56	116	Concomitantes
36	26	18	18	22	40	50	38	80	88	-	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 = Última amostra obtida durante o seguimento, variando seu tempo caso a caso.

(a) Permanece maior que 22 UI/l.

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

(c) Abandonou o seguimento ambulatorial.

(\*\*) Medido na amostra 2.

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

GONÇALES JUNIOR, F. L.; PEDRO, R. de J.; SILVA, L. J. de; BOCCATO, R. S. B.; RAMOS, M. C. & GONÇALES, N. S. J.  
 Hepatites pós-transfusionalis na cidade de Campinas, SP, Brasil. I. Incidência, agentes etiológicos e aspectos clínicos  
 epidemiológicos da hepatite por vírus C. Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo, 35 (1): 53-62, 1993.