

HILDENETE MONTEIRO FORTES

**RASTREAMENTO DE MARCADORES DO VÍRUS DA
HEPATITE B EM CONTATOS DE DOADORES DE SANGUE
COM ANTICORPOS CONTRA O ANTÍGENO CENTRAL
(ANTI-HB_c) E SEM O ANTÍGENO DE SUPERFÍCIE (HB_sAg).**

CUIABÁ – MT

2005

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

**RASTREAMENTO DE MARCADORES DO VÍRUS DA
HEPATITE B EM COMUNICANTES DE DOADORES DE
SANGUE COM ANTICORPOS CONTRA O ANTÍGENO
CENTRAL (ANTI-HB_c) E SEM O ANTÍGENO DE
SUPERFÍCIE (HB_sAg)**

Orientanda: Hildenete Monteiro Fortes

Orientador: Francisco José Dutra Souto

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, área de concentração: Doenças Infecciosas e Tropicais, da Universidade Federal de Mato Grosso, para a obtenção de título de mestre.

CUIABÁ – MT

2005

FICHA CATALOGRÁFICA

A)

F738r Fortes, Hildenete Monteiro.

Rastreamento de marcadores do vírus da hepatite B em comunicantes de doadores de sangue com anticorpos contra o antígeno central (anti-HBc) e sem o antígeno de superfície (HBsAg) / Hildenete Monteiro Fortes. – Cuiabá: o Autor, 2005.

66 p.

Orientação: Prof. Dr. Francisco José Dutra Souto.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Mato Grosso. Faculdade de Ciências Médicas. Campus Cuiabá.

1. Saúde. 2. Medicina. 3. Hepatite. 4. VHB.
5. Transmissão. I. Título.

CDU 616.36-002+616-022.3

AGRADECIMENTOS

Aos Professores Doutores, Cor Jesus Fernandes Fontes e Domingos Tabajara de Oliveira Martins, pela consciência profissional e constante luta na abertura de novos espaços e formação de novos mestres.

Ao amigo, Professor Doutor Francisco José Dutra Souto, cuja sabedoria, habilidade e dedicação, foram fundamentais no processo de construção deste conhecimento, sempre presentes com palavras de encorajamento e incentivo, sobretudo nos momentos mais difíceis deste meu caminhar.

À Diretoria e funcionários do Hemocentro Coordenador de Mato Grosso, que possibilitaram o acesso aos registros dos dados e à amiga Emília Glória Rainers Loureiro Borba, Diretora Administrativa do Instituto de Hematologia do Centro Oeste Ltda, pelo estímulo e apoio incondicional durante a realização deste estudo.

A todos os meus amigos e amigas pela confiança do sempre partilhar.

Às minhas cunhadas, cunhado, sobrinhos e sobrinhas por todo o carinho demonstrado em nossa convivência.

À Fernanda Neves Tavares, pela presença incansável e pela alegria inabalável com os dons da vida.

Aos meus pais e irmãos, que na chama do amor e na arte da convivência demonstraram a força da união e a coragem de não esmorecer diante dos reveses da vida.

ÍNDICE

INTRODUÇÃO.....	11
Distribuição geográfica no Brasil.....	11
Marcadores sorológicos de hepatite B.....	12
Transmissão da hepatite B.....	14
Controle da hepatite B em serviços de hemoterapia.....	15
REFERÊNCIAS.....	18
ARTIGO EM PORTUGUÊS.....	24
INTRODUÇÃO.....	25
MATERIAL E MÉTODOS.....	27
RESULTADOS.....	30
DISCUSSÃO.....	32
TABELAS.....	38
ARTIGO ORIGINAL.....	44
Title.....	45
INTRODUCTION.....	46
MATERIALS AND METHODS.....	48
RESULTS.....	50
DISCUSSION.....	52
TABLES.....	57
REFERÊNCIAS.....	63

RESUMO

Introdução e objetivos: Visando aumentar a detecção de portadores do VHB, introduziu-se, em 1994, a pesquisa do anticorpo contra o antígeno central do VHB (anti-HBc) no Brasil. Houve diminuição na transmissão do VHB por transfusão sanguínea, mas essa medida gerou um grande número de doadores inaptos HBsAg-negativos, anti-HBc-positivos. Esse estudo foi, desenhado para avaliar se contatos destes doadores apresentam elevada prevalência de infecção pelo VHB.

Material e métodos: Um estudo transversal foi realizado para comparar prevalência de infecção pelo VHB em contatos de doadores de sangue HBsAg-positivos (grupo I) e em contatos de doadores HBsAg-negativos, anti-HBc-positivos (grupo II). Seus contatos domiciliares com mais de três anos de idade e sexuais foram submetidos a questionário padronizado e a coleta de sangue para pesquisa de HBsAg e anti-HBc.

Resultados: Foram identificados 143 indivíduos no grupo I e 111 no grupo II. No grupo I, 53 (37,1%) haviam sido expostos ao VHB (anti-HBc-positivo), sendo que 11 (7,7%) eram HBsAg-positivos. No grupo II, foram encontrados respectivamente, 9,0% e 0,9% de positividade para os dois marcadores. Associação independente com exposição ao VHB foi observada com os seguintes fatores: ser do grupo I ($p < 0,0001$), já ter iniciado atividade sexual ($p < 0,005$), história de transfusão de sangue ($p < 0,05$), ser um dos pais do doador ($p < 0,05$), e viver com o doador há mais de dez anos ($p < 0,01$). Analisando as famílias como unidade amostral, foi mais comum encontrar pelo menos um membro com marcadores do VHB ($p < 0,05$) ou com HBsAg-positivo ($p < 0,07$) entre as famílias do grupo I do que no grupo II.

Conclusões: Nossos achados reforçam o grande potencial de agregação familiar da infecção pelo VHB e sugerem que tanto transmissão vertical, como horizontal por via sexual ou parenteral (transfusão) ocorreram nessas famílias. O maior tempo de exposição domiciliar ao doador HBsAg-positivo reforça a importância da transmissão domiciliar. O fato de haver mais pessoas previamente infectadas pelo VHB e mais portadores no grupo I confirma a necessidade de rastrear o VHB entre os contatos de indivíduos HBsAg-positivos. O grupo II apresentou prevalência muito inferior de ter um membro já exposto ao VHB em relação ao grupo I, podendo-se assumir que, em populações com prevalência baixa ou moderada de infecção pelo VHB, não há necessidade de rastrear os contatos de indivíduos HBsAg-negativos, anti-HBc-positivos.

Palavras-chaves: Marcadores do VHB, Epidemiologia do VHB, Transmissão horizontal, transmissão sexual, transmissão vertical, contatos intradomiciliares.

ABSTRACT

Background and Objectives: In order to increase the detection of HBV carriers, the Brazilian Health Service introduced in 1994 screening for the antibody core protein (anti-HBc) among blood donors. There was a decrease in the transmission of HBV by blood transfusion, but this measure identified a great number of HBsAg-negative and anti-HBc-positive individuals. The objective of this study was to evaluate whether the contacts of this group are at greater risk for HBV infection.

Material and Methods: A cross-sectional study was performed to compare infection prevalence for HBV in the contacts of HBsAg-positive blood donors (group I) with the prevalence among the contacts of HBsAg-negative, anti-HBc-positive donors (group II). Their home contacts older than three years and sexual partners were submitted to a standardized questionnaire and collection of blood for testing HBsAg and anti-HBc.

Results: A total of 143 individuals in group I and 111 in group II participated in the study. In group I, 53 (37.1%) had been exposed to HBV (anti-HBc-positive), and 11 (7.7%) of them were HBsAg-positive. In group II, there were 9.0% and 0.9%, respectively. After statistical adjustment remained independently associated with exposure to HBV: group I ($p < 0.0001$); having begun sexual activity ($p < 0.005$); history of blood transfusion ($p < 0.05$); being one of the donor's parents ($p < 0.05$); and living for more than ten years with the donor ($p < 0.01$). Considering the families as a sample unit, it was more common to find at least one member with HBV markers ($p < 0.05$) among the families of group I compared to group II.

Conclusion: These findings underscore the great potential for family clustering in HBV infection and suggest that in these families there was both vertical transmission and horizontal transmission by sexual path or parenteral (transfusion). The longer time of domestic exposure to the HBsAg-positive individuals reinforces the importance of home transmission. The fact that there were more individuals exposed to HBV and more carriers in group I confirm the need to screen for HBV among the contacts of HBsAg-positive individuals. Group II presented a much lower risk of having a family member already exposed to HBV. Thus it can be affirmed that in populations with a low or moderate prevalence of HBV infection, there is no need to screen the contacts of HBsAg-negative, anti-HBc-positive individuals.

Key words: HBV markers, HBV epidemiology, communicable diseases, blood-borne pathogens, horizontal transmission, vertical transmission.

INTRODUÇÃO

INTRODUÇÃO

A infecção pelo vírus da hepatite B (VHB) representa grave problema de saúde pública para a humanidade, sendo reconhecida como uma das principais causas de hepatite crônica, cirrose e carcinoma hepatocelular [1,2]. É uma doença prevalente em todo o mundo, com distribuição variável, havendo regiões de baixa prevalência, como a América do Norte, Europa Ocidental e Austrália e regiões de alta prevalência, como o Sudeste Asiático, África sub-saariana, Amazônia e a China [3,4]. Estima-se que cerca de dois bilhões de pessoas já tiveram contato com o vírus da hepatite B e que existam mais de 300 milhões de portadores crônicos [4,5,6,7,8], variando, conforme a região geográfica, de 0,1% a mais de 20% [1,3,6,9].

Distribuição geográfica no Brasil

No Brasil, estima-se que pelo menos 15% da população já tiveram contato com o VHB, e que cerca de 1% a 2% da população brasileira seja portador do vírus (Ministério da Saúde, 2003)¹. Embora seja conhecido um padrão clássico de prevalência do VHB que aumenta no sentido sul-norte, também se observa distribuição heterogênea no país, com regiões de alta e baixa prevalência. É assim que, na região Sul, que apresenta a menor prevalência de VHB do país, foi encontrada prevalência moderada a elevada em doadores de sangue no oeste de Santa Catarina (Chapecó) e Paraná (Francisco Beltrão e Cascavel) [10,11].

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Executiva. Programa Nacional de Hepatites Virais. Hepatites Virais: O Brasil está atento. Brasília-DF Série A Normas e Manuais Técnicos, 2003.

Na região Sudeste a prevalência é baixa, embora em Vargem Alta (Espírito Santo) e Vale do Jequitinhonha, nordeste do Estado de Minas Gerais, tenham sido identificadas populações com alta prevalência [12,13].

No Nordeste, os dados disponíveis são da rede pública de hemoterapia e sugerem baixa prevalência.

A Amazônia ocidental, especialmente no Acre e sul do Amazonas, é a área com maior prevalência de infecção pelo VHB no Brasil e também aquela com maior número de casos de associação do VHB com o vírus Delta [14,15,16].

Os números hoje conhecidos para o Centro-Oeste sugerem que a região pode ser dividida em duas grandes áreas quanto ao padrão epidemiológico da hepatite B: a primeira, mais ao sul, englobando o Mato Grosso do Sul, Goiás e sul do Mato Grosso, com prevalência baixa a moderada, como visto na região Sudeste; e a região norte do Mato Grosso, correspondendo à Amazônia, com comportamento semelhante ao da região Norte [10].

Marcadores sorológicos da hepatite B

A maioria das pessoas expostas ao VHB apresentará infecção auto-limitada, com resolução espontânea e desenvolvimento de imunidade em menos de seis meses. Em algumas, a infecção pode persistir por anos, décadas ou por toda a vida. Esses indivíduos podem ser identificados pela presença do antígeno de superfície do VHB (HBsAg) na circulação. São essas as pessoas que podem apresentar as complicações da infecção crônica pelo VHB, como cirrose e hepatocarcinoma. Além disso, funcionam como transmissores e reservatórios do VHB. O grau de infectividade é maior quando os portadores apresentam também o

antígeno “e” (HBeAg) no sangue, pois este é um sinal de maior replicação e carga viral mais elevada.

Os indivíduos que tiveram a infecção pelo VHB resolvida, independente do tempo pelo qual conviveram com o agente, não mais apresentam o HBsAg, mas apenas anticorpos. Todos os expostos, independente da evolução da infecção, passarão a apresentar o anticorpo contra o antígeno do “core” (anti-HBc). Normalmente, o anticorpo contra o antígeno do “core” (anti-HBc) e o anticorpo contra o HBsAg (anti-HBs).

A presença de anticorpo (anti-HBc) é o mais sensível indicador de pessoas exposta ao VHB. Pode ser encontrado em todas as pessoas que tenham sido infectadas pelo VHB e que se recuperaram (anti-HBc e anti-HBs-positivos), bem como naquelas que continuam com atividade infectante (anti-HBc e HBsAg-positivos). Entretanto, anti-HBc isolado sem HBsAg ou anti-HBs pode ser encontrado em mais de 20% dos indivíduos com anti-HBc [17]. Em alguns casos, pode estar associado com a situação de portador com HBsAg não detectável [18].

Quanto maior a idade em que a infecção é adquirida, haverá maior velocidade para a resolução, enquanto que, nos recém-nascidos de mães HBeAg-positivos, há um prolongado período de imunotolerância ao VHB, com cargas virais elevadas e expressão do HBeAg no sangue, havendo importante potencial infeccioso e possibilidade de perpetuação da infecção pelo VHB de geração a geração [19,20,21,22]. A idade em que ocorre a primeira exposição ao VHB parece ser o maior determinante para a persistência do HBsAg. Recém-nascidos são o grupo de maior risco para tornarem-se portadores de HBsAg, quando nascem de mãe com hepatite aguda ou portadora de HBsAg [23,24].

Transmissão da hepatite B

O VHB é um agente resistente e versátil, podendo manter-se em superfície ou objetos por vários dias. Podem ser encontrados em sangue e seus derivados, saliva, lágrimas, colostro, leite e secreções sexuais. Sua transmissão requer pequena quantidade de inoculo. Em conseqüência, o VHB é altamente infeccioso [1,25].

O modo predominante de transmissão do VHB varia de acordo com a região geográfica, população, prevalência da infecção e da idade na qual acontece a exposição [2,3,4,26,27,28,29]. Pode ocorrer por via parenteral, sexual, horizontal e vertical [1,2,3,27,30,31,32]. Em regiões onde a prevalência de portadores do VHB é baixa (< 2%) a infecção costuma ser adquirida por transmissão sexual, como nos homossexuais masculinos promíscuos ou por via parenteral, em certos grupos com comportamento de risco, como usuários de drogas endovenosas [2,30].

Nos países em desenvolvimento, onde a infecção pelo VHB é altamente endêmica (>7% da população são portadores), as principais vias de transmissão são a vertical, perinatal, ao nascimento e nos primeiros meses de vida por contato íntimo com a mãe; e horizontal, entre as crianças, de adultos para as crianças ou vice versa [2,3,9,27,29,33]. A transmissão horizontal tem sido difícil de caracterizar e pode ocorrer em todas as idades, provavelmente dependente de contato íntimo não-sexual, que se dá de várias formas, como compartilhar barbeadores, escovas de dente, toalhas, camas e redes de dormir; ou mesmo por lesões cutâneas, que servem concomitantemente como fonte de infecção e porta de entrada [1,30,32,34,35,36,37].

Existe evidência da transmissão do VHB em domicílios em que uma pessoa seja portadora do HBsAg, sendo a prevalência dos marcadores do VHB mais alta

em famílias com um ou mais membros portadores do HBsAg [2,23,28,37]. Crianças mais jovens, portadoras de HBsAg, têm maior prevalência de HBeAg e maior infectividade, sendo, portanto maior fonte de transmissão que os adultos [27]. A transmissão de irmão para irmão tem sido documentada, e uma porção substancial desta infecção resulta na persistência do HBsAg nas crianças infectadas. A transmissão de crianças para os pais também tem sido notada, porém, dificilmente resulta em *status* de portador do HBsAg [2,27].

Os fatores que favorecem a transmissão do VHB de portadores do HBsAg para outros membros da família são a gravidez, persistência do DNA do VHB e persistência do HBeAg [30]. Transmissão do VHB de pai para sua criança é menos comum que da mãe [23,30]. A proporção de membros da família infectados é maior em famílias mais numerosas, embora existam divergências quanto a esta afirmação [30,36].

Controle da hepatite B em Serviços de Hemoterapia

Entre as principais medidas para o controle da transmissão do VHB estão à vacinação de crianças, adolescentes e grupos de risco, assim como a triagem de doadores de sangue e gestantes [3,8,31,32,38,39,40].

O Centro de Controle de Doenças dos Estados Unidos, assim como o Ministério da Saúde no Brasil, recomendam como medida de vigilância epidemiológica, o rastreamento sorológico do VHB entre os contatos domiciliares e sexuais dos portadores crônicos do HBsAg, em busca de indivíduos ainda suscetíveis à infecção e outros portadores do VHB [41,42]. Uma das situações

mais comuns de identificação de portadores assintomáticos do VHB acontece na triagem de candidatos à doação de sangue [7,39,43,44,45,46,47].

Desde o início dos anos 90, a legislação brasileira tem recomendado que a doação de sangue não seja remunerada, sendo seu descumprimento considerado infração sanitária. O Ministério da Saúde tornou obrigatória a pesquisa do HBsAg em candidatos doadores de sangue a partir de 1988. Em 1994, visando aumentar a detecção de portadores do VHB, introduziu-se a obrigatoriedade de pesquisar o anti-HBc. Com essas medidas, houve progressiva queda na incidência de infecção pós-transfusional pelo VHB, como em outros países [48,49,50,51,52]. Em alguns doadores portadores de anti-HBc isolado, tem sido detectado o DNA do VHB, o que os caracteriza como potenciais transmissores do vírus [18,51,52,53,54]. No entanto, poucas doações positivas só para anti-HBc são verdadeiramente virêmicas [55, 56,57].

Conseqüentemente, a introdução da pesquisa do anti-HBc, além de aumentar a segurança, elevou o número de descartes de bolsas de sangue [7,51] e gerou um grande número de indivíduos considerados inaptos para doação por serem HBsAg-negativos, anti-HBc-positivos. Este padrão sorológico é muito freqüente, apresentando-se principalmente em indivíduos que já tiveram contato prévio com o vírus da hepatite B e em portadores crônicos de VHB com níveis indetectáveis.

Na cidade de São Paulo, no sudeste do Brasil, onde a prevalência da infecção pelo VHB é baixa, a taxa de descarte de bolsas de sangue por marcadores do VHB foi de 3,4%, em 2001 [18,44]. No Estado de Mato Grosso, Brasil central, onde a prevalência do VHB é mais elevada, no Serviço de Hemoterapia Estadual no período de 1999-2002, a taxa de descartes de bolsas de

sangue em consequência dos marcadores do VHB foi de 10%, sendo que 1,2% dos doadores eram portadores de HBsAg².

O doador HBsAg-negativo, anti-HBc-positivo, além de necessitar de esclarecimento sobre sua condição sorológica demanda orientação sobre o risco de contaminação de seus familiares e contatos sexuais. Entretanto no Brasil, não existe conduta de vigilância epidemiológica para os contatos de indivíduos com esse perfil sorológico. Não é conhecido se esses contatos estiveram sob risco aumentado de exposição ao VHB e nem se seriam beneficiados pela mesma conduta recomendada aos contatos dos portadores de VHB. Esta pergunta se reveste de importância porque frente a um indivíduo com sinais de infecção passada pelo VHB (HBsAg-negativo, anti-HBc-positivo) não se sabe com que idade ele foi infectado e por quanto tempo foi infectante, podendo ter funcionado como um transmissor do VHB para seus familiares. Por outro lado, eles podem funcionar como um indicador da presença de um portador do VHB em sua casa. Sabe-se que o VHB pode ser transmitido de portadores crônicos de HBsAg com concentrações baixas e, portanto indetectáveis [57]. A necessidade de melhor orientar esses indivíduos e suas famílias, aperfeiçoando as medidas de vigilância epidemiológica da hepatite B, levou à idealização do presente estudo, que foi conduzido nos dois maiores bancos de sangue do estado de Mato Grosso: um público (Hemocentro Coordenador) e outro privado (Instituto de Hematologia do Centro-Oeste - IHEMCO). Seu principal objetivo foi avaliar se contatos de doadores de sangue HBsAg-negativos, anti-HBc-positivos apresentam elevada prevalência de infecção pelo VHB, assim como os contatos de doadores HBsAg-positivos.

² FORTES H. M. Relatório de Gestão. Cuiabá: Hemocentro Coordenador de Mato Grosso, Secretaria de Estado de Saúde. 1995-2002.



REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

- 1 Coimbra CEAJ, Santos RV, Yoshida CFY, Baptista ML, Flowers NM, Valle ACF: Hepatitis B epidemiology and cultural practices in amerindian populations of Amazon: the tupí-mondé and the xávante from Brazil. *Soc Sci Med* 1996; **42**:1735-1743
- 2 Davis LG, Weber DJ, Lemon SM: Horizontal transmission of hepatitis B virus. *Lancet* 1989; **22**:889-893
- 3 Sherlock S: The natural history of hepatitis B. *Postgrad Med J* 1987; **63**:7-11
- 4 Lee WM: Hepatitis B Virus Infection. *N Engl J Med* 1997; **337**:1733-1745
- 5 Munoz MTA, Calvillo MEB, Gallardo JPG, Munoz O: Hepatitis B y Delta: prevalencia de marcadores seroepidemiológicos em donadores de sangre voluntarios y su grupo familiar. *Gac Med Mex* 1991; **127**:399-403
- 6 Gutiérrez C, Leon G, Liprandi F, Pujol FH: Bajo impacto de la infección silente por el virus de la hepatitis B en la incidencia de hepatitis postransfusional en Venezuela. *Rev Panam Salud Publ* 2001; **10**:382-386
- 7 Largura MA, Pacheco M, Largura A: Ausência do HBV-DNA por PCR em soros de doadores de sangue com HbsAg negativo e anti-HBc positivo em região de alta prevalência de hepatite B. *Rev Bras Anal Clin* 1998; **30**:141-146
- 8 Clements CJ, Kane M, Hu DJ, Kim RF: La vacuna contra la hepatitis B: un Nuevo frente contra las enfermedades pandémicas. *Foro Mund Salud* 1990; **11**:165-168
- 9 Chang MH: Chronic Viral Hepatitis. *Indian J Pediatr* 1995; **62**:673-679
- 10 Souto FJD: Distribuição da Hepatite B no Brasil: atualização do mapa epidemiológico e proposições para o seu controle. *Gastroenterol Endosc Dig* 1999; **18**:143-151
- 11 Vasconcelos HCFF, Yoshida CFT, Vanderborght BOM, Schatzmair HG: Hepatitis B and C prevalences among blood donors in the south region of Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1994; **89**:503-507
- 12 Ferreira CRB, Yoshida CFT, Mercadante LAC, Gomes DF, Oliveira JM, França MS, Sidoni M, Ennes IC, Baptista ML: Immunization against Hepatitis B in children from endemic zone: evaluation of the antibody response against the DNA recombinant vaccine (Engerix B - 20 mcg). *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1993; **35**:89-92
- 13 Serufo JC, Silva RAP, Gerspacher RL, Rayes AAM, Drummond SC, Teixeira R, Santos SG, Martins M, Murta SL, Barbosa, H.F, Lambertuccl JR.: Alta prevalência

- de hepatite B em área endêmica de esquistossomose mansoni. *Anais do XXXIII Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* Belo Horizonte MG 1997; p. 39
- 14 Bensabath G, Hadler SC, Soares MCP, Fields H, Dias LB, Popper H, Maynard JE: Hepatitis Delta virus infection and Labrea hepatitis in the amazon basin. *J Am Med Assoc* 1987; **258**:479-483
 - 15 Bensabath G, Soares MCP: A hepatite B e delta em Boca do Acre, Alto Purus. *Moderna Hepatologia* 1989; **14**:36-40
 - 16 Fonseca JCF, Simonett, SRR, Schatzmair HG, Castejón M.J, Cesário ALO, Simonetti P: Prevalence of infection with hepatitis delta virus among carriers of hepatitis B surface antigen in Amazonas State, Brazil. *Trans Royal Soc Trop Med Hyg* 1988, **82**:469-471
 - 17 McMahon BJ, Parkinson AJ, Helminiak C, Wainwright RB, Bulkow L, Douglas AK, Schoenberg S, Ritter D: Response to Hepatitis B Vaccine of Persons Positive for Antibody to Hepatitis B Core Antigen. *Gastroenterology* 1992; **103**:590-594
 - 18 Almeida CN, Strauss E, Sabino EC, Sucupira MCA, Chamone DAF: Significance of isolated hepatitis B core antibody in blood donors from São Paulo. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2001; **43**:203-208
 - 19 Chang KM, Chisari FV: Immunopathogenesis of hepatitis B virus infection. *Clin Liver Dis* 1999; **2**:221-239
 - 20 Lok ASF: Hepatitis B infection: pathogenesis and management. *J Hepatol* 2000; **32**:89-97
 - 21 Lok ASF: Chronic hepatitis B: perspective. *N Engl J Med* 2002; **346**:1682-1683
 - 22 Marx G, Martin SR, Chicoine JF et al: Long-term follow up of chronic hepatitis B virus infection in children of different ethnic origins. *J Infect Dis* 2002; **186**:295-301
 - 23 Kashiwagi S, Hayashi J, Ikematsu H, Nomura H, Kajiyama W, Shingu T, Hayashida K, Kaji M: Transmission of hepatitis B virus among siblings. *Am J Epidemiol* 1984; **120**:617-625
 - 24 Berris B, Wrobel DM, Sinclair JC, Feinman SV: Hepatitis B antigen in families of Blood Donors. *Ann Intern Med* 1973; **79**:690-693
 - 25 Bond WW, Favero MS, Petersen NJ et al: Survival of hepatitis B virus after drying and storage for one week. *Lancet* 1981; **1**:550-551
 - 26 Ozsoylu S: Horizontal Transmission of HbsAg in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; **17**:346
 - 27 Hsu SC, Chang MH, Ni YH, Hsu HY, Lee CY: Horizontal Transmission of Hepatitis B Virus in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; **16**:66-69

- 28 Tan CC, Guan NR, Yap PI, Tay HH, Kang JY: Horizontal or vertical transmission of hepatitis B virus? A serological survey in family members of hepatitis B carriers in Singapore. *Trans Royal Soc Trop Med Hyg* 1991; **85**:656-659
- 29 Dennehy PH: Active Immunization in the United States: Developments over the Past Decade. *Clin Microbiol Rev* 2001; **14**:872-908
- 30 Milas J, Ropac D, Mulié R, Milas V, Valek I, Zorié I, Kozul K: Hepatitis B in the family. *Eur J Epidemiol* 2000; **16**:203-208
- 31 Pujol FH, Rodriguez I, Martinez N, Borberg C, Favorov MO, Fields HA, Liprandi F: viral Hepatitis serological markers among pregnant women in Caracas, Venezuela: implication for perinatal transmission of hepatitis B and C. *Rev Soc Venez Gastroenterol* 1994; **48**:25-28
- 32 Shapiro CN: Transmission of Hepatitis Viruses. *Ann Intern Med* 1994; **120**:82-84
- 33 Christenson B: Epidemiological aspects of the transmission of hepatitis B by HBsAg-positive adopted children, *Scand J Infect Dis* 1986; **18**:105-109
- 34 Mitch WE, Wands JR, Maddrey WC: Hepatitis B Transmission in a Family. *J Am Med Assoc* 1974; **227**:1043-1044
- 35 Mayans MV, Hall AJ, Inskip HM, Chotard J, Lindsay SW, Coromina E, Mendy M, Alonso PL, Whittle H: Risk factors for transmission of hepatitis B virus to Gambian children. *Lancet* 1990; **336**:1107-1109
- 36 Van Damme P, Cramm M, Van Der Auwera JC, Vranckx R, Meheus A: Horizontal transmission of hepatitis B virus. *Lancet* 1995; **345**:27-29
- 37 Koff RS, Slavin MM, Connelly LJD, Rosen DR: Contagiousness of acute hepatitis B. *Gastroenterology* 1977; **72**:297-300
- 38 Silveira TR, Fonseca JC, Rivera L, Fay OH, Tapia R, Santo JI, Urdeneta E, Clemens ASC: Hepatitis B seroprevalence in Latin America. *Rev. Panam Salud Publ* 1999; **6**: 378-382
- 39 León G, Hernandez T, García L, Maio A, Quiroz A, Gamboa M: Marcadores serológicos para hepatitis B (HB) em donantes venezolanos ¿Qué significan? *Sangre* 1998; **43**:385-391
- 40 Ho MS, LU CF, Kuo J, Mau YC, Chao WH: A Family Cluster of an Immune Escape Variant of Hepatitis B Virus Infecting a Mother and Her Two Fully Immunized Children. *Clin Diag Lab Immunol* 1995; **2**:760-762
- 41 Center for Disease Control: Protection Against Viral Hepatitis Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). *MMWR* 1990; **39** / N° RR 02
- 42 Center for Disease Control. Hepatitis B Virus: A Comprehensive Strategy for Eliminating Transmission in the United States Through Universal Childhood

- Vaccination: Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). *MMWR* 1991; **40** / Nº RR 13
- 43 Silva MC, Gomes MC, Rodrigues GM, Barros MLCL: Sorologia positiva em doadores de sangue no Distrito Federal. *Rev Saúde Distrito Federal* 1996; **7**:13-25
 - 44 Salles NA, Sabino EC, Barreto CC, Barreto AME, Otani MM, Chamone DF: Descarte de bolsas de sangue e prevalência de doenças infecciosas em doadores de sangue da Fundação Pró-Sangue / Hemocentro de São Paulo. *Rev Panam Salud Publ* 2003; **13**:111-116
 - 45 Moncharmont P, Bourgeot C, Papon S, Duraffourg M: Anticorps dirigés contre l'antigène de core du virus de l'hépatite B chez les donneurs de sang. *Transfus Clin Biol* 2000; **7**:63-69
 - 46 Martelli CMT, Turchi MD, Souto FJD, Alquézar AS, Andrade ALSS, Zicker F: Anti-HBc testing for blood donations in areas with intermediate hepatitis B endemicity. *Rev Panam Salud Publ* 1999; **6**:69-73
 - 47 Hadler SC, Fay OH, Pinheiro F, Maynard JE: La hepatitis en las Americas: informe del grupo colaborador de la OPS. *Bol of Sanit Panam* 1987; **103**:185-208
 - 48 Tobler LH, Busch MP: History of posttransfusion hepatitis. *Clin Chem* 1997; **43**:1487-1493
 - 49 Aguiar JI, Aguiar E, Paniago A, Cunha R, Galvão L, Daher R: Prevalence of Antibodies to Hepatitis B Core Antigen in Blood Donors in the Middle West Region of Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro* 2001; **92**:185-187
 - 50 Martinez ER: Identificación de anti-HBc para evitar hepatitis postransfusional. *Rev Med IMSS* 1998; **36**:327-332
 - 51 Arraes LC, Ximenes R, Andrieu JM, Lu W, Barreto S, Pereira LMMB, Castelo A: The biological meaning of anti-HBc positive result in blood donors:relation to HBV-DNA and to other serological markers. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2003; **45**:137-140
 - 52 Hennig H, Puchta I, Luhm J, Schlenke P, Goerg S, Kirchner H: Frequency and load of hepatitis B virus DNA in first-time blood donors with antibodies to hepatitis B core antigen. *Blood* 2002; **100**:2637-2641
 - 53 Jemelka HIJ, Wicki AN, Grob PJ: Detection of HBs antigen in "anti-HBc alone" positive sera. *J Hepatol* 1994; **21**:269-272
 - 54 Marusawa H, Uemoto S, Hijisata M, Ueda Y, Tanaka K, Shimotohno K, Chiba T: Latente Hepatitis B Virus Infection in Healthy Individuals With Antibodies to Hepatitis B Core Antigen. *Hepatology* 2000; **31**:488-495
 - 55 Allain JP, Hewitt PE, Tedder RS, Williamson LM: Evidence that anti-HBc but not HBV-DNA testing may prevent some HBV transmission by transfusion. *Br J Haematol* 1999; **107**:186-195

- 56 Iisaka H, Ohmura K, Ishijima A, Tanaka T, Tsuda F, Okamoto H, Miyakawa Y, Mayumi M: Correlation between Anti-HBc Titers and HBV DNA in Blood Units without Detectable HbsAg. *Vox Sang* 1992; **63**:107-111
- 57 Sacher RA, Schreiber GB, Kleinman SH: Prevention of transfusion-transmitted hepatitis. *Lancet* 2000; **355**:331-332

ARTIGO EM PORTUGUÊS

Rastreamento de marcadores do vírus da hepatite B em contatos de doadores de sangue com anticorpos contra o antígeno central (Anti-HBc) e sem o antígeno de superfície (HBsAg)

INTRODUÇÃO

O vírus da hepatite B (VHB) é um dos maiores problemas de saúde pública em todo o mundo, especialmente em países em desenvolvimento. Estima-se que cerca de dois bilhões de pessoas já tiveram contato com o vírus da Hepatite B e que no mundo existam mais de 300 milhões de portadores crônicos, variando, conforme a região, de 0,1% até 20% [1,2,3]. No Brasil, estima-se que pelo menos 15% da população já tiveram contato com o VHB, e que cerca de 1% a 2% da população brasileira seja portador do vírus¹.

O modo predominante de transmissão do VHB varia de acordo com a região geográfica, população, prevalência da infecção e da idade na qual acontece a exposição [4,5]. Pode ocorrer por via parenteral, sexual, horizontal e vertical [6,7,8]. Entre as principais medidas para o controle da transmissão do VHB estão a vacinação de crianças, adolescentes e grupos de risco, assim como a triagem de doadores de sangue [8,9,10].

O Centro de Controle de Doenças dos Estados Unidos, assim como o Ministério da Saúde no Brasil, recomendam como medida de vigilância epidemiológica, o rastreamento sorológico do VHB entre os contatos domiciliares e sexuais de portadores do VHB, em busca de indivíduos ainda suscetíveis à infecção e outros portadores do VHB [11,12]. Uma das situações mais comuns de

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Executiva. Programa Nacional de Hepatites Virais. Hepatites Virais: O Brasil está atento. Brasília-DF Série A Normas e Manuais Técnicos, 2003.

identificação de portadores assintomáticos do VHB acontece na triagem de candidatos à doação de sangue [13,14,15,16].

Desde o início dos anos 90, a legislação brasileira recomenda que a doação de sangue não seja remunerada, sendo seu descumprimento considerado infração sanitária. O Ministério da Saúde tornou obrigatória a pesquisa do antígeno de superfície do VHB (HBsAg) em candidatos doadores de sangue a partir de 1988. Em 1994, visando aumentar a detecção de portadores do VHB, introduziu-se a obrigatoriedade de pesquisar o anticorpo contra o antígeno central do VHB (anti-HBc). Com essas medidas houve progressiva queda na incidência de infecção pós-transfusional pelo VHB, como em outros países [17,18,19,20]. Por outro lado, a introdução da pesquisa do anti-HBc, além de aumentar a segurança, elevou o número de descartes de bolsas de sangue e gerou um grande número de indivíduos considerados inaptos para doação, por serem HBsAg-negativos, mas anti-HBc-positivos. Este padrão sorológico é muito freqüente, usualmente presente em pessoas com infecção pelo VHB já resolvida, embora DNA do VHB possa ser detectada no soro de alguns desses indivíduos [19,20].

Na cidade de São Paulo, no sudeste do Brasil, onde a prevalência da infecção pelo VHB é baixa, a taxa de descarte de bolsas de sangue por marcadores do VHB foi de 3,4%, em 2001 [13,21]. No Estado de Mato Grosso, Brasil central, onde a prevalência do VHB é mais elevada, no Serviço de Hemoterapia Estadual no período compreendido entre 1999-2002, a taxa de descartes de bolsas de sangue em consequência dos marcadores do VHB foi de 10%, sendo que 1,2% dos doadores eram portadores de HBsAg².

² FORTES H. M. Relatório de Gestão. Cuiabá: Hemocentro Coordenador de Mato Grosso, Secretaria de Estado de Saúde. 1995-2002.

O doador HBsAg-negativo, anti-HBc-positivo, além de necessitar de esclarecimento, demanda orientação sobre o potencial de contaminação de seus familiares e contatos sexuais. No Brasil, não existe conduta de vigilância epidemiológica para os contatos de indivíduos com esse perfil sorológico. Não é conhecido se esses contatos estiveram sob risco aumentado de exposição ao VHB e se seriam beneficiados pela mesma conduta recomendada aos contatos dos portadores de VHB (HBsAg). Esta pergunta se reveste de importância porque, frente a um indivíduo com sinais de infecção passada pelo VHB (HBsAg-negativo, anti-HBc-positivo) não se sabe com que idade ele foi infectado e nem por quanto tempo foi infectante, podendo ter funcionado como um transmissor do VHB para seus familiares. Por outro lado, eles podem funcionar como um indicador da presença de um portador do VHB em sua casa. A necessidade de melhor orientar esses indivíduos e suas famílias, aperfeiçoando as medidas de vigilância epidemiológica da hepatite B levou à idealização do presente estudo. Seu principal objetivo foi avaliar se contatos de doadores de sangue HBsAg-negativos, anti-HBc-positivos apresentam elevada prevalência de infecção pelo VHB, assim como os contatos de doadores HBsAg-positivos.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi delineado um estudo transversal para comparar a prevalência de infecção pelo VHB entre contatos de indivíduos HBsAg-positivo, e de indivíduos apenas com anticorpos positivos, identificados por ocasião da doação de sangue. O estudo foi conduzido nos dois maiores serviços de hemoterapia de Mato Grosso, sendo um público e outro privado, localizados na capital Cuiabá.

Estimou-se, para cálculo do tamanho da amostra, através da fórmula para estudos comparativos (tipo caso-controle), prevalência de anti-HBc³ de 10% entre os contatos de doadores com HBsAg-negativo, anti-HBc-positivo e de 25% entre os contatos de indivíduos HBsAg- positivos. Considerando-se nível de significância de 95% e poder de estudo de 80%, chegou-se ao número de 112 contatos em cada grupo.

Os doadores de sangue identificados na triagem sorológica como HBsAg-positivos foram convocados, para colher novas amostras de sangue, a fim de confirmar o seu *status* sorológico. Naqueles em que foi confirmada a presença de marcadores sorológicos do VHB, foram feitas entrevistas e aconselhamentos, bem como orientação sobre a necessidade de ter seus contatos sexuais e domiciliares examinados para os mesmos marcadores sorológicos.

Caso o doador desse o consentimento de participação, a sua família foi contatada e convidada a comparecer ao serviço de hemoterapia de origem, para responder ao questionário sobre dados demográficos e fatores de risco para a infecção pelo VHB, assim como para a obtenção de amostra de sangue. Aquelas famílias que não compareceram foram visitadas em suas residências, onde foi realizado o mesmo procedimento acima, com questionário respondido privativamente. Para os menores de idade as informações e o consentimento de participação foram obtidos de seus responsáveis. Após esclarecimento oral dos objetivos do estudo, os que concordaram em participar assinaram termo de consentimento livre e esclarecido.

Para cada doador HBsAg-positivo incluído, foi selecionado um doador com HBsAg-negativo, anti-HBc-positivo. Esse perfil sorológico é bem superior ao número de doadores HBsAg-positivo, sendo a sua seleção feita aleatoriamente

³ FORTES H. M. Relatório de Gestão. Cuiabá: Hemocentro Coordenador de Mato Grosso, Secretaria de Estado de Saúde. 1995-2002.

entre indivíduos do mesmo sexo, com idade variando de mais ou menos três anos, e que tivessem doado sangue na mesma semana do doador HBsAg-positivo, que serviu de pareamento. Subseqüentemente, seus contatos domiciliares ou sexuais foram convidados a participar do protocolo, sendo submetidos ao mesmo procedimento descrito acima. Nos dois grupos, crianças com menos de três anos não foram incluídas para preservá-las de desconforto e porque a vacina contra hepatite B tornou-se acessível gratuitamente para todos os recém-nascidos desde 1997 no Brasil. Doadores de sangue vivendo sozinhos foram excluídos. Somente famílias em que todos os membros concordaram em participar foram incluídas. O protocolo de pesquisa foi aprovado em 2000, pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Mato Grosso.

Os exames sorológicos dos doadores e de seus contatos foram feitos por técnica ensaio imunoenzimático (ELISA) seguindo as recomendações do fabricante. Para o anti-HBc, utilizaram-se kits comerciais ETI-AB-COREK-2 (Diasorin® Saluggia, Itália) e para o HBsAg, kits Murex HBsAg (Versão 3, ABBOTT Murex Divisão Diagnósticos, Reino Unido). Todas as amostras com resultados reagentes e inconclusivos foram retestadas em duplicata e só tiveram seus resultados confirmados quando pelo menos uma das duplicatas mostrou resultado concordante com o do exame inicial.

Foram duas as variáveis dependentes analisadas: (a) já ter sido exposto ao VHB, para os indivíduos anti-HBc-positivos, e (b) ser HBsAg-positivo. Essas variáveis dependentes também foram analisadas tendo as famílias como unidade amostral, em vez dos indivíduos.

As alterações sorológicas encontradas nas amostras de sangue foram reveladas ao próprio indivíduo e no caso de menores de idade aos seus responsáveis. Os indivíduos identificados como portadores do VHB foram

encaminhados para avaliação ao Ambulatório de Hepatologia do Hospital da Universidade Federal de Mato Grosso. Os indivíduos suscetíveis à infecção pelo VHB eram encaminhados para iniciarem vacinação contra o VHB no setor de imunizações da Secretaria de Estado de Saúde.

Os dados obtidos pelos questionários e os resultados dos exames sorológicos foram armazenados em banco de dados eletrônico, usando o *software* Epi Info 6.04 (CDC, Atlanta, US, 2001). Através do mesmo *software*, as análises estatísticas foram realizadas, utilizando os métodos clássicos de comparação de proporções (qui-quadrado, teste exato de Fisher e *odds ratio* corrigida por Yates, com intervalo de confiança de 95%) e de médias (teste t de Student). Modelos de regressão logística foram criados pelo método *stepwise*, utilizando-se o *software* Stata 6.0 (Stata Corporation, Texas, US, 1999).

RESULTADOS

Entre 2000 e 2003, foram identificados 143 contatos de 47 doadores HBsAg-positivos (grupo I) e 111 contatos de 42 doadores HBsAg-negativos, anti-HBc-positivos, (Grupo II). A média de contatos por doador não diferiu entre os dois grupos (3,0 vs 2,6; $p=0,25$). Os dois grupos de doadores também foram semelhantes quanto à média da idade (32,0 vs 31,6 $p=0,67$). O gênero feminino foi mais prevalente no grupo II doadores HBsAg-negativos, anti-HBc-positivos (29% vs 15%, $p=0,19$). Não houve diferença entre os dois grupos de contatos na maioria das variáveis estudadas, embora a idade média do Grupo I tenha sido discretamente superior (Tabela 1). Ambos os grupos de contatos apresentaram distribuição semelhante de graus de parentesco em relação ao doador, exceto

quanto aos pais, que predominaram entre os contatos de doadores HBsAg-positivos ($p < 0,01$).

Dentre os 254 contatos investigados, 63 (24,8%) apresentaram marcador de exposição ao VHB (anti-HBc-positivo), sendo que 12 (4,7%) desses foram também HBsAg-positivos. Cinquenta e três (84%) dos 63 indivíduos com exposição ao VHB e 11 (91,6%) dos 12 HBsAg-positivos pertenceram ao Grupo I. A prevalência tanto de anti-HBc-positivo quanto de HBsAg-positivo, foi superior no grupo I, com significância estatística (Tabela 2).

Os doze indivíduos HBsAg-positivos pertenciam a oito diferentes famílias. Duas dessas famílias mostravam agregação de indivíduos HBsAg-positivos (três em cada uma). Em uma delas, a doadora era uma mulher de 33 anos (HBsAg-positivo, HBeAg-negativo) e os contatos HBsAg-positivos eram três de seus filhos. O marido e uma outra filha apresentavam apenas anti-HBc-positivo. Na outra família o doador era um rapaz de 20 anos (HBsAg-positivo, HBeAg-negativo) tendo três contatos HBsAg-positivos (a mãe, a irmã e uma sobrinha), além do padrasto, que apresentava apenas anticorpos contra o VHB.

Após ajustamento para as variáveis associadas aos marcadores do VHB, por análise multivariada, mantiveram associação independente com exposição prévia ao VHB: ser do grupo I ($p < 0,0001$), já ter iniciado atividade sexual ($p < 0,005$), história de transfusão ($p < 0,05$), ser um dos pais do doador independente do gênero ($p < 0,05$), e viver com o doador por mais de dez anos ($p < 0,01$) (Tabela 3). O número de habitantes de cada casa não influenciou o resultado. Apesar da associação com atividade sexual, um maior número de parceiros referido não se associou à exposição ao VHB. História de ter recebido vacina contra hepatite B também não se associou à exposição ao VHB ($p = 0,29$).

Quando a variável dependente era ser HBsAg-positivo, a análise multivariada mostrou associação independente apenas com ser do grupo I (Tabela 3).

Analisando as famílias como unidade amostral, foi mais comum encontrar pelo menos um membro com marcadores do VHB ou com HBsAg-positivo entre as famílias do grupo I do que no grupo II (Tabela 4). Esta análise, quando ajustada para gênero e idade do doador e tempo convivendo com o doador, mostrou maior frequência de haver pelo menos um membro com marcadores do VHB ($p < 0,05$) entre as famílias do grupo I. Quanto a ter pelo menos um membro HBsAg-positivo, não houve associação estatisticamente significativa com ser do grupo I ($p = 0,07$). Convivência familiar com o doador por tempo igual ou maior que 10 anos foi estatisticamente associada nos dois modelos (Tabela 5).

DISCUSSÃO

Países com endemicidade moderada de infecção pelo VHB, como o Brasil, ao adotar o anti-HBc no *screening* de doadores de sangue, reduzem o risco de transmissão do VHB por doadores com teste HBsAg negativo [17,18]. No entanto, esta medida gera um número grande de indivíduos HBsAg-negativos, anti-HBc-positivos que necessitam de orientação e esclarecimento sobre sua situação. Além do mais, não é conhecido se os contatos domiciliares desses indivíduos devem ser pesquisados para a possibilidade de também apresentarem infecção crônica pelo VHB, como é feito com os comunicantes dos portadores do VHB. O que, conseqüentemente, tornaria relevante estender a estratégia de rastreamento de infecção pelo VHB aos contatos dos indivíduos HBsAg-negativos, anti-HBc-positivos.

Neste estudo transversal analítico, houve maior recusa em participar por parte dos doadores HBsAg-negativos, anti-HBc-positivos. Provavelmente, isso ocorreu pelo menor interesse desses doadores, devido a tranquilização que ocorre quando lhes era explicado que eles provavelmente não eram portadores do VHB.

Os dois grupos de doadores e de contatos apresentavam características semelhantes, embora a idade dos contatos de HBsAg-positivos fosse um pouco mais elevada. Isto ocorreu porque foi mais comuns doadores HBsAg-positivos ainda viverem com os pais. Este fato parece ter influenciado a diferença de prevalência de marcadores do VHB entre os dois grupos, sugerindo a possibilidade de transmissão ainda na infância.

A presença de marcadores de infecção pelo VHB foi muito mais comum entre os contatos de doadores HBsAg-positivos. Já ter sido exposto ao VHB foi quase quatro vezes mais freqüente, enquanto ser HBsAg-positivo foi quase oito vezes mais comum que entre os contatos de doadores HBsAg-negativos, anti-HBc-positivos. Essa associação permaneceu após ajuste para outras variáveis e fatores de risco. Outros autores demonstraram resultados semelhantes comparando familiares de portadores do VHB com familiares de sujeitos não expostos ao VHB, mas não encontramos relatos que comparassem familiares de indivíduos HBsAg-positivos com familiares de indivíduos HBsAg-negativos, anti-HBc-positivos, como no presente estudo [6,22,23]. A maioria dos doadores HBsAg-negativos, anti-HBc-positivos era reativa também para o anti-HBs. Mas ser reativo para os dois anticorpos ou apenas para o anti-HBc não influenciou a prevalência de marcadores do VHB nos contatos. É possível que alguns doadores com anti-HBc isolado fossem falso-positivos, sendo na verdade, suscetíveis ao VHB [14,21,24]. Isto poderia diminuir o risco a que supostamente os contatos do grupo II estariam submetidos, justificando parcialmente a diferença da prevalência de marcadores do

VHB entre os dois grupos. De qualquer modo, como o que nos interessava neste estudo era analisar o risco de ter sido exposto ao VHB ao conviver com o doador HBsAg-negativo, anti-HBc-positivo, do modo como eles são identificados nos serviços de hemoterapia, a análise do anti-HBs não foi necessária.

A análise usando-se a família do doador como unidade amostral manteve a mesma tendência, embora a associação tenha deixado de ser significativa ($p = 0,07$) quando a variável dependente analisada era ter pelo menos um contato HBsAg-positivo na família, provavelmente pelo tamanho da amostra. Além do convívio com o doador com HBsAg, os fatores que foram associados à exposição ao VHB, após controle por análise multivariada, foram viver há mais tempo com esse parente, ser um dos pais, ter recebido transfusão sanguínea e já ter iniciado vida sexual. O maior tempo de exposição domiciliar ao doador HBsAg-positivo reforça a importância da transmissão intra-familiar. A via transfusional é um fator de risco clássico de exposição ao VHB, sugerindo que a transmissão parenteral extra-familiar também ocorreu.

Quando se analisa o grau de parentesco, nota-se que não houve associação estatisticamente significativa da positividade para os marcadores do VHB e ser filho ou parceiro sexual. Vários estudos analisaram o grau de parentesco de contatos de pessoas infectadas pelo VHB, mostrando resultados conflitantes [22,25,26]. Assim como no presente estudo, alguns autores encontraram taxa de infecção mais alta entre os pais que entre os irmãos [26]. Outro estudo encontrou prevalência semelhante dos marcadores do VHB entre pais e irmãos de portadores, ambas superiores à prevalência encontrada entre os filhos dos portadores [27]. Como demonstrado por Van Damme et al 1995, o tamanho da família não influenciou a distribuição dos marcadores do VHB no presente estudo [25], diferentemente de

outros estudos em que as famílias mais numerosas apresentavam maior chance de ter indivíduos infectados [6,28].

A via sexual, sabidamente um modo importante de transmissão do VHB em populações de baixa e moderada endemicidade, pode ter influenciado a exposição ao VHB em nosso estudo, uma vez que ter iniciado atividade sexual foi associada à positividade do anti-HBc [29,30,31]. No entanto, este modo de transmissão só explicaria transmissão entre os parceiros sexuais, que foram apenas uma parcela dos indivíduos infectados. O número crescente de parceiros não foi associado a maior chance de infecção pelo VHB, como demonstrado por outros autores [32].

É impossível saber com segurança qual a seqüência de eventos em um estudo transversal que se baseia em marcadores de longa duração, como o anti-HBc e, por vezes, o HBsAg [25]. Continua especulativo se as pessoas VHB-positivas identificadas entre os contatos de ambos os grupos representam transmissão entre os familiares. É possível que algumas dessas pessoas tenham sido infectadas de outras fontes, que não a que infectou seu parente. Também não sabemos em que direção se deu à transmissão entre os contatos infectados e o respectivo doador. De qualquer modo, esse estudo reforça mais uma vez o grande potencial de agregação familiar da infecção pelo VHB, como mostrado por outros autores [4,5,23,29].

Aparentemente houve falha da vacina em conferir proteção (dados não mostrados). Alguns participantes, especialmente crianças, apresentavam perfil sorológico sugestivo de proteção (anti-HBs-positivo isolado). Certamente, muitos indivíduos não foram protegidos por já terem sido expostos ao VHB quando da época da vacinação. Não sabemos por quanto tempo estiveram expostos aos familiares antes de serem vacinados e protegidos ou se já estavam protegidos

quando começaram a ter contato com o parente infectado. Papel protetor contra o VHB pode não ter sido demonstrado porque a amostra não foi suficiente para isso.

Nossos dados sugerem que tanto transmissão vertical, como horizontal por via sexual ou parenteral (transfusão) aconteceram nessas famílias, mas o desenho do estudo não permite detectar se alguma delas preponderou. Independente das especulações a respeito do sentido e da época em que ocorreram as infecções, o fato de haver mais pessoas expostas ao VHB e mais portadores entre os familiares de indivíduos HBsAg-positivos confirma a necessidade de rastrear o VHB entre os contatos de indivíduos HbsAg-positivos. A descoberta de HBsAg em 7,7% desses contatos garante vantajosa relação custo-benefício a essa medida de vigilância. Rastrear contatos de pessoas HBsAg-positivas parece ser um modo de rastrear famílias com maior suscetibilidade à infecção crônica pelo VHB. A descoberta de duas famílias em que mais três pessoas eram HBsAg-positivo corrobora essa afirmação.

Por outro lado, o grupo de contatos de doadores apenas com anticorpos teve risco muito inferior de ter um membro já exposto ao VHB e menor ainda de encontrar um portador do VHB entre seus membros. As prevalências de HBsAg (0,9%) e de anti-HBc (9,0%) nesse grupo foram muito semelhantes às dos doadores de sangue dessa região brasileira, 1,2% e 10,0%, respectivamente⁴. Finalmente, pode-se assumir que, em populações com prevalência baixa ou moderada de infecção pelo VHB, não há necessidade de rastrear os contatos domiciliares de indivíduos HBsAg-negativos, anti-HBc-positivos. Além disso, os profissionais de saúde que prestam atendimento a doadores de sangue com esse perfil sorológico devem ser orientados a tranquilizá-los quanto ao risco de seus parentes terem se infectado com o VHB.

⁴ FORTES H. M. Relatório de Gestão. Cuiabá: Hemocentro Coordenador de Mato Grosso, Secretaria de Estado de Saúde. 1995-2002.

Os dados do presente estudo indicam que eles não apresentam risco acrescido para essa infecção em relação à população geral.

TABELAS

Tabela 1 – Características dos contatos conforme padrão sorológico apresentado pelo respectivo doador do Hemocentro e IHENCO, Cuiabá-MT 2000 -2003

Características	Total	Grupo I*	Grupo II**	Valor de p
	(n=254)	(n=143)	(n=111)	
Gênero:				
masculino	103 (40,9%)	61 (42,7%)	42 (38,7%)	0,62
feminino	151 (59,1%)	82 (57,3%)	69 (61,3%)	
Idade média	25,7	27,5	23,3	0,06***
faixa etária (anos)				
≤ 10	54 (21,3%)	27 (18,9%)	27 (24,3%)	0,37
11-20	56 (22,0%)	33 (23,1%)	23 (20,7%)	0,76
21-30	51 (20,1%)	24 (16,8%)	27 (24,3%)	0,18
31-40	35 (13,8%)	21 (14,6%)	14 (12,6%)	0,77
41-50	31 (12,2%)	18 (12,6%)	13 (11,8%)	0,98
>50	27 (10,6%)	20 (14,0%)	07 (6,3%)	0,08
Grau de parentesco com o doador índice:				
parceiros sexuais	65 (26,7%)	33 (23,7%)	32 (30,8%)	0,28
filhos	98 (40,3%)	53 (38,1%)	45 (43,3%)	0,49
pais	36 (14,8%)	29 (20,9%)	07 (6,7%)	<0,01
irmãos	31 (12,8%)	19 (13,7%)	12 (11,5%)	0,76
outros	13 (5,3%)	05 (3,6%)	08 (7,7%)	0,26
Historia de hepatite	26 (10,2%)	14 (9,8%)	12 (10,8%)	0,65

* Grupo I – Contatos de doadores HBsAg-positivos.

** Grupo II – Contatos de doadores HBsAg-negativos, anti-HBc-positivos.

***Teste *t* de Student

Tabela 2 – Prevalência de marcadores do vírus da hepatite B nos contatos de doadores de sangue, conforme o perfil sorológico do respectivo doador.

Marcador de VHB	Total	Grupo I*	Grupo II**	OR (IC95)	Valor de p
Anti-HBc					
Positivo	63 (24,8%)	53 (37,1%)	10 (9,0%)	5,9 (2,7; 13,4)	<0,0001
Negativo	191 (75,2%)	90 (62,9%)	101 (91,0%)		
HBsAg					
Positivo	12 (4,7%)	11 (7,7%)	01 (0,9%)	9,1 (1,5; 200)	<0,05
Negativo	242 (95,3%)	132 (92,3%)	110 (99,1%)		
N	254	143	111		

* Grupo I – Contatos de doadores HBsAg-positivos.

** Grupo II – Contatos de doadores HBsAg-negativos, anti-HBc-positivos.

Tabela 3 – Fatores associados à infecção pelo VHB (modelo 1) e para portador do HBsAg (modelo 2) entre os contatos de doadores de sangue, por análise multivariada.

Fator de exposição	Modelo 1 contato (HBsAg -, anti-HBc +) *			Modelo 2 contato HBsAg (+)*		
	OR	IC95%	p	OR	IC95%	p
Ser contato do:						
Grupo II (HBsAg -)	1,0	-		1,0	-	
Grupo I (HBsAg +)	5,5	2,4; 12,1	<0,0001	9,3	1,2; 73,2	<0,05
Atividade sexual:						
Não	1,0	-		1,0	-	
Já iniciou	3,3	1,5; 7,3	<0,005	3,0	0,3; 26,7	=0,32
Tempo convivendo com o doador (anos):						
< 10	1,0	-		1,0	-	
≥ 10	3,3	1,4; 7,7	<0,01	3,2	0,3; 35,2	=0,33
Grau de parentesco:						
Outros	1,0	-		1,0	-	
Pai ou mãe	2,6	1,1; 6,5	<0,05	1,7	0,2; 15,6	=0,64
Hist. transfusão						
Não	1,0	-		1,0	-	
Sim	6,7	1,6; 29,1	<0,05	4,4	0,6; 32,4	=0,15

*Modelos de regressão logística incluíram as 254 observações.

Ambos os modelos foram ajustados por faixa etária e gênero.

Tabela 4 – Prevalência de famílias com pelo menos um indivíduo já exposto ao VHB quanto ao perfil sorológico do respectivo doador.

	Total de famílias	Famílias com doadores HBsAg +	Famílias com doadores HBsAg -, anti-HBc +	OR (IC95)	p
N	89	47	42		
<u>Anti-HBc:</u>					
Pelo menos um membro positivo na família	30 (33,7%)	21 (44,7%)	09 (21,4%)	3,0 (1,1; 8,5)	=0,03
Todos negativos	59 (66,3%)	26 (55,3%)	33 (78,6%)		
<u>HBsAg:</u>					
Pelo menos um membro positivo na família	08 (9,0%)	07 (14,9%)	01 (2,4%)	8,5 (0,8; 165,0)	=0,06*
Todos negativos	81 (91,0%)	40 (85,1%)	41 (97,6%)		

*Teste exato de Fisher.

Tabela 5 – Fatores associados à infecção pelo VHB (modelo 1) e para portador do HBsAg (modelo 2), considerando as famílias como unidades amostrais, por análise multivariada*.

Variáveis	*Modelo 1: contato HBsAg -, Anti-HBc +			*Modelo 2: contato HBsAg +		
	OR	IC95%	p	OR	IC95%	p
Contato com doador:						
HBsAg -, anti-HBc+	1,0	-		1,0	-	
HBsAg +	3,2	1,2; 8,7	<0,05	8,1	0,8; 79,4	=0,07
Tempo convivendo com o doador (anos):						
<10	1,0	-		1,0	-	
≥ 10	2,3	1,1; 5,2	<0,05	4,8	1,2; 18,9	<0,05
Sexo do doador						
Feminino	1,0	-		1,0	-	
masculino	0,3	0,1; 1,2	= 0,20	0,2	0,1; 1,2	=0,07
Idade média dos contatos						
<20	1,0	-		1,0	-	
≥ 20	0,8	0,2; 2,5	= 0,68	0,3	0,1; 2,6	=0,29

*Ambos os modelos de regressão logística incluíram as 89 famílias.

ARTIGO ORIGINAL

Title: Hepatitis B virus screening for contacts of blood donors with antibodies against core protein (anti-HBc), but without surface antigen (HBsAg).

Authors: Hildenete Monteiro Fortes, Luciano Corrêa Ribeiro, Gustavo Faria Perazolo, Francisco José Dutra Souto

Institutions: Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Federal de Mato Grosso; Hemocentro Coordenador do Estado de Mato Grosso

Short Title: HBV in blood donors' contacts

Supported by: CNPq – The National Council for Scientific and Technological Development, Brazilian Ministry of Science and Technology.

Corresponding author's full address: Francisco José Dutra Souto, MD, PhD
Universidade Federal de Mato Grosso, Faculdade de Ciências Médicas. CCBS1, 2º
 piso. Av. Fernando Correa, S/N. Cuiabá MT Brazil

Fax-telephone: 55-65-615-8863

E-mail: fsouto@terra.com.br
Hepatitis B virus screening for contacts of blood donors with antibodies against core protein (anti-HBc), but without surface antigen (HBsAg)

INTRODUCTION

Hepatitis B virus (HBV) infection is a major healthcare problem around the world, especially in developing countries. It is estimated that over one third of the world's population has been infected and that there are at least 300 million HBV carriers worldwide. The prevalence of these carriers ranges from 0.1% in some developed countries to 20% [1,2,3]. In Brazil, the Health Ministry¹ estimates that at least 15% of the entire population has been exposed to HBV and that 1 to 2% is HBV carriers.

The predominant routes of HBV spread vary considerably from one region to another, depending on the HBV endemic level of each population [4,5]. HBV is spread by parenteral route, vertical route (from mother to infant), and intimate personal contact [6,7,8]. Routine screenings of blood donors, risk groups and pregnant women as well as vaccination of children and adolescents are important measures for HBV control [8,9,10].

A surveillance approach recommended by the Center for Disease Control (US) and the Brazilian Health Ministry is to screen contacts of HBV carriers in order to identify other carriers and susceptible individuals who could benefit from prophylaxis [11,12]. One of the most common ways of identifying HBV carriers takes place during blood donation screening [13,14,15,16].

The official Brazilian policies to improve the safety of transfused blood have followed those implemented in developed countries. Paid donations have been discouraged since early 1990's. HBV screening became compulsory by testing for surface antigen (HBsAg) in 1988 and was extended to include antibodies against the core antigen (anti-HBc) analysis in 1994. Consequently there has been a

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Executiva. Programa Nacional de Hepatites Virais. Hepatites Virais: O Brasil está atento. Brasília-DF Série A Normas e Manuais Técnicos, 2003

progressive decrease in post-transfusion HBV infection, as seen in other countries [17,18,19,20]. While improving safety, the addition of anti-HBc testing has increased the rejection of donated and has uncovered a large number of HBsAg-negative, anti-HBc-positive individuals considered to be unsuitable for blood donation [19,20]. This serologic profile is quite common and usually indicates a resolved HBV infection, although HBV DNA can be detected in serum from some of these individuals [19,20].

In Sao Paulo (southeastern Brazil) an area with low HBV prevalence, Salles *et al* (2003) reported less than 5% anti-HBc positivity among blood donors in 2001 [13,21]. Whereas, in Mato Grosso State (Central Brazil) anti-HBc and HBsAg prevalence were 10% and 1.2%, respectively, in the public blood bank between 1999 and 2002².

These HBsAg-negative, anti-HBc-positive blood donors require counseling regarding the implications of these results and whether their relatives and sexual contacts are at increased risk for HBV infection. However there is no such policy in Brazil and it has not yet been determined if the contacts of HBsAg-negative, anti-HBc-positive individuals are at increased risk of HBV exposure. It is also not known how long these blood donors remained infective in the past or when they stopped carrying HBV. It is possible that they could function as markers of the presence of HBV carriers in their households. This raises the question: should the surveillance policy for contacts of HBsAg-positive individuals be broadened to include contacts of HBsAg-negative, anti-HBc-positive individuals? The aim of the present study was to clarify whether contacts of HBsAg-negative, anti-HBc-positive blood donor are at increased risk for HBV infection.

² FORTES H. M. Relatório de Gestão. Cuiabá: Hemocentro Coordenador de Mato Grosso, Secretaria de Estado de Saúde. 1995-2002.

MATERIALS AND METHODS

A cross-sectional study was designed to compare HBV infection prevalence in contacts of subjects with one of two profiles of HBV markers (HBsAg-positive or only antibodies positive) identified during blood donation. The study was conducted in Cuiabá, (the largest city of Mato Grosso State, Central Brazil) at two institutions: the local public blood bank; and the main private one. Both collect blood in Cuiabá and also in other cities of the region.

Voluntary blood donors found to be HBsAg-positive by the screening process were requested to return to blood bank in order to confirm the test result. If it was confirmed their household and sexual contacts (group I) were invited to the blood bank or if they preferred were visited in their home to answer a questionnaire and have a blood sample taken.

Regarding HBsAg-negative, anti-HBc-positive blood donors, these outnumbered HBsAg-positive ones by around ten to one. Consequently HBsAg-negative, anti-HBc-positive blood donors were randomly selected from the pool of donors with the same serologic profile. These were paired with the HBsAg-positive donors according to the week they attempted to donate blood, gender and age (within a variation of plus or minus three years). Subsequently their household and sexual contacts (group II) were invited to participate in the protocol and submitted to the same procedures described above for the contacts of HBsAg-positive donors.

The objectives and other details of the study were explained to all participants and written informed consent was obtained before enrollment. Children under three years of age were excluded to avoid possible stress and because public HBV vaccination has been available for all newborns since 1997. Blood

donors living alone were excluded. Only families in which all members accepted to participate were included. The Research Ethics Board at the Mato Grosso Federal University approved the protocol used in the present study.

HBsAg and anti-HBc tests were performed with enzyme immunoassay kits according to manufacturer's recommendation (respectively, Murex HBsAg, version III, Abbott Murex Diagnostic Division, UK, and Eti-Ab-Corek-2 Diasorin, Saluggia, Italy).

It was assumed that the prevalence of HBV markers would be in the region 25% and 10% in group I and group II, respectively. Thus for a two-sided alpha of 0.05 and a power of 0.80, a sample size of 112 contacts on each group would be necessary.

Two dependent variables were analyzed: (a) having been exposed to HBV for the anti-HBc positive individuals; and (b) the fact of being HBsAg-positive. These dependent variables were also analyzed considering the family rather than the individuals as the sample unit.

All blood donors or contacts with a positive test received counseling about the results and were directed to the Hepatology Outpatient Service of Mato Grosso Federal University teaching hospital. In the case of minors, the parents or legal guardian were informed of the results. Participants still susceptible to HBV infection were oriented to start the vaccine schedule and referred to the Mato Grosso Secretary Health immunization sector.

Data were recorded and analyzed using Epi-Info release 6.04 software (CDC, Atlanta, US, 2001). A contact was assumed to have been exposed to HBV if he or she had anti-HBc alone or anti-HBc with HBsAg. The other dependent variable assessed was the condition of being a HBV carrier (HBsAg-positive). The statistical analysis included Chi-square, Fisher's exact test and odds ratios with

Yates correction. Models of logistic regression by stepwise method were constructed to adjust for confounders using the software Stata 6.0 (Stata Corporation, Texas, US, 1999).

RESULTS

Between 2000 and 2003, 143 contacts (group I) of 47 HBsAg-positive blood donors and 111 contacts (group II) of 42 HBsAg-negative, anti-HBc-positive blood donors were included. The mean number of contacts per blood donor was similar between the two groups (3.0 vs 2.6; $p = 0.25$). There was no substantial difference in the characteristics of the two groups of blood donors; however there were more women among HBsAg-negative, anti-HBc-positive blood donors (29%) than among HBsAg-positive blood donors (15%). The same baseline characteristics were presented between Groups I and II, but the mean age was slightly higher in group I (Table I). Both groups were proportionally similar in terms of degree of relationship with the blood donors, although group I included more blood donor's parents than group II ($p < 0.01$).

Sixty-three out of (24.8%) 254 surveyed contacts had HBV markers and 12 (4.7%) of these were HBV carriers. Fifty-three (84%) out of 63 HBV-positive subjects and 11 (91.6%) out of 12 carriers belonged to group I (Table 2).

All HBV carriers belonged to one of eight families. Two of these families showed HBV infection cluster (at least four carriers in each one). In one of these families, the blood donor was a 33-year-old female carrier, HBeAg-negative, and three of her offspring were HBV carriers. Her husband and a daughter had markers of cleared infection. In the other family, the blood donor was a 20-year-old male

carrier (HBeAg-negative) and his mother, a sister and a nephew were HBsAg-positive, whereas his father-in-law had markers of cleared infection.

After adjustment, the analysis to identify variables associated to exposure to HBV showed an independent association with: belonging to group I ($p < 0.0001$), having already started sexual activity ($p < 0.05$), having been a blood recipient ($p < 0.05$), being a blood donor's parent (independent of gender), and having lived longer than ten years with the respective blood donor ($p < 0.05$) (Table 3). No association was found with the number of inhabitants per house. Despite the association between HBV markers and sexual activity, a higher number of sexual partners did not influence reactivity for HBV markers. Vaccination against HBV did not indicate lower HBV markers prevalence ($p = 0.29$).

When the dependent variable analyzed was HBsAg reactivity, multivariate analysis showed independent association only with belonging to group I (Table 3).

Taking families as the sampling units, group I families also showed higher prevalence of there being at least one member with HBV markers or HBsAg carriers compared to group II (Table 4). Families belonging to group I ($p < 0.05$) and time living with the blood donor ($p < 0.05$) were significantly associated with the existence of at least one HBV exposed subject in household, according to logistic models adjusted for blood donor age and gender. When the dependent variable was the existence of at least one HBV carrier in the household, the only variable associated was time living with the blood donor ($p < 0.05$). However, group I families were marginally associated ($p = 0.07$) (Table 5).

DISCUSSION

When countries with intermediate hepatitis B endemicity, such as Brazil, introduced anti-HBc on blood donation screening this achieved a decrease in HBV transmission from HBsAg-negative, anti-HBc-positive subjects who were still carriers [17,18]. In addition, this policy identifies a large group of individuals with this serologic profile that require assistance and counseling. Furthermore, it is not known whether their household and sexual contacts are at increased risk for HBV infection; consequently they should be screened for HBV markers, as is in the case of HBV carriers' contacts.

In this analytical cross-sectional study, refusing to participate was more common among HBsAg-negative, anti-HBc-positive blood donors and their contacts. This was probably in consequence of less interest among this group after explaining the implications of such a serologic profile, i. e. that they are probably not HBV carriers.

Both groups of blood donors and contacts had similar characteristics, although the mean age was higher in group I. This was due to the fact that more HBsAg-positive blood donors still lived with their parents compared to the other blood donors. This characteristic seemed to influence the prevalence of HBV markers between the groups, suggesting that transmission could have occurred early in childhood.

HBV markers were much more common in group I than group II. HBV exposure was increased fourfold and HBsAg-positivity eightfold in group I when compared to group II. HBV markers were more common among group I subjects even after adjustment for age and gender of contacts and other variables. Similar reports comparing relatives of HBV carriers and healthy subjects have been

published, nevertheless no reports were found comparing contacts of HBsAg-positive subjects with contacts of HBsAg-negative, anti-HBc-positive ones [6,22,23]. The majority of HBsAg-negative, anti-HBc-positive blood donors were also reactive to antibodies against HBV surface antigen (anti-HBs) but there was no association between reactivity to anti-HBs in blood donors and HBV exposure among their relatives (group II). It is possible that some “anti-HBc alone” donors had a false-positive anti-HBc result and consequently did not represent a risk for HBV in their household [14,21,24]. However, since the objective of this study was to analyze the risk of contact with HBsAg-negative, anti-HBc-positive individuals and that anti-HBs is not routinely tested in Brazilian blood banks, these results were not considered in analysis.

Analysis using family as a sampling unit also showed that a household with at least one HBV exposed subject was more common in families of HBsAg-positive blood donors than in HBsAg-negative, anti-HBc-positive ones. The same trend was found when the dependent variable was a household with at least one HBsAg-positive subject, although this was not statistically significant ($p = 0.07$). Lack of association seemed to be determined by beta error. Besides living with a HBsAg-positive blood donor, factors associated with HBV exposure after adjustment were a longer period living with the donor, parenthood, having been a blood recipient and having already started sexual activity. A longer domestic exposure to the HBsAg-positive donor reinforces the importance of intra-familial spread. Transfusion route is a classical risk factor for HBV infection, suggesting that extra-familial horizontal transmission also took place.

Several studies that focused on the relationship within families and HBV infection have reported discordant results [22,25,26]. As in the present study, McPhillips *et al* (1984) found HBV infection more frequently among parents than

siblings of HBV carriers [26]. Another study had described a similar prevalence of HBV markers between parents and siblings of HBV carriers, which was higher than that seen among their offspring [27]. Family size did not influence HBV prevalence in the present study, a fact corroborates by Van Damme *et al* (1995) [25]. However this differs from work that has found a higher prevalence of HBV markers among larger families [6,28].

Sexual activity is a classic risk factor for HBV infection in populations with low or intermediate endemicity and may have influenced the exposure to HBV in the present study [29,30,31], since having begun sexual activity was associated with anti-HBc positivity. This corroborates the horizontal spread inside or outside families. However, this route can only explain spread between sexual partners, who accounted for only a fraction of infected subjects. A higher number of previous sexual partners were not associated in the multivariate analysis, as reported elsewhere [32].

It is practically impossible to accurately determine the sequence of epidemiological events of a silent and sometimes long lasting disease such as HBV infection and is beyond the scope of a cross-sectional study [25]. Whether HBV-positive contacts of either group represent transmission within families is merely speculative. Certainly some of the individuals acquired HBV infection from sources outside of the household. Likewise, it is impossible to identify who was infected first: HBV spread from blood donor-to-contact or vice-versa. Nevertheless, the present study underscores that HBV tends to cluster in families and households, as has been demonstrated by other authors [4,5,23,29].

Vaccination against HBV was not associated with lower prevalence of HBV markers, although some participants, especially children, presented a serologic profile of protection (anti-HBs alone). Certainly some individuals were not protected

because had already exposed to HBV before vaccination. It is not known how long they had already been exposed to HBV before vaccination. It is not known how long they were exposed to infected relatives before receiving vaccine and being protected or if they had already protected when they came in contact with the infected relatives. Given that the sample size was calculated for other purposes, the effectiveness of the vaccine in providing protection could not be determined.

The present data suggest that vertical and horizontal (by sexual contact or transfusion) transmission occurred within these families. However the study design did not enable any conclusion to be drawn regarding which was the most prevalent. Irrespective of speculation about which family member first acquired the HBV infection and how long the agent had been circulated within households, the present study has shown that there are more individuals exposed to HBV and more HBsAg carriers within families of HBsAg-positive blood donors. The 7.7% prevalence of HBsAg-positive suggests that it would be advantageous in cost-benefit to screen HBV infection in this group. Screening contacts of HBsAg-positive individuals would identify families that are more susceptible to chronic HBV infection, as demonstrated by the finding of two families with several HBV carriers.

On other hand, contacts of group II were at a very low risk of having a family member exposed to HBV even less of having a carrier in the household. The HBsAg and anti-HBc prevalence in this group (0.9% and 9.0%, respectively) was very similar to those reported for the general population of blood donors in this region, 1.0% and 10.0%, respectively (Mato Grosso Secretary of Health). Thus it can be assumed that there is no necessity to screen HBV infection among contacts of HBsAg-negative, anti-HBc-positive individuals. Finally, health workers attending populations with low or intermediate HBV prevalence should be oriented to reassure HBsAg-negative, anti-HBc-positive blood donors about the risk of HBV

infection among their relatives. The present data indicate that they are not under increased risk for this agent compared to general population.

TABLES

Table 1 – Characteristics of contacts, according to serologic profile of the respective blood donor.

		Group I*	Group **	p value
	n=254	n=143	n=111	
Gender:				
Male	103 (40.9%)	61 (42.7%)	42 (38.7%)	0.62
Female	151 (59.1%)	82 (57.3%)	69 (61.3%)	
Mean age (years) by age group:	25.7	27.5	23.3	0.06***
≤ 10	54 (21.3%)	27 (18.9%)	27 (24.3%)	0.37
11-20	56 (22.0%)	33 (23.1%)	23 (20.7%)	0.76
21-30	51 (20.1%)	24 (16.8%)	27 (24.3%)	0.18
31-40	35 (13.8%)	21 (14.6%)	14 (12.6%)	0.77
41-50	31 (12.2%)	18 (12.6%)	13 (11.8%)	0.98
>50	27 (10.6%)	20 (14.0%)	07 (6.3%)	0.08
Degree of relationship to the blood donor:				
Sexual partner	65 (26.7%)	33 (23.7%)	32 (30.8%)	0.28
Offspring	98 (40.3%)	53 (38.1%)	45 (43.3%)	0.49
Parent	36 (14.8%)	29 (20.9%)	07 (6.7%)	<0.01
Sibling	31 (12.8%)	19 (13.7%)	12 (11.5%)	0.76
Other	13 (5.3%)	05 (3.6%)	08 (7.7%)	0.26
Previous hepatitis	26 (10.2%)	14 (9.8%)	12 (10.8%)	0.65

* Group I – Contacts of HBsAg-positive blood donors.

** Group II – Contacts of HBsAg-negative, anti-HBc-positive blood donors.

*** Student's test
Table 2 – Prevalence of HBV markers of the blood donors contacts, according to serologic profile of respective donor.

Markers HBV	Total	Group I*	Group II**	OR (CI95%)	p value
<u>Anti-HBc</u>					
Positive	63 (24.8%)	53 (37.1%)	10 (9.0%)	5.9 (2.7; 13.4)	<0.0001
Negative	191 (75.2%)	90 (62.9%)	101 (91.0%)		
<u>HBsAg</u>					
Positive	12 (4.7%)	11 (7.7%)	01 (0.9%)	9.1 (1.5; 200)	<0.05
Negative	242 (95.3%)	132 (92.3%)	110 (99.1%)		
N	254	143	111		

* Group I – Contacts of HBsAg-positive blood donors.

** Group II – Contacts of HBsAg-negative, anti-HBc-positive blood donors.

Table 3 – Risk factors analyzed for HBV exposure (model 1) and for HBsAg carrier status (model 2) among contacts by multivariate analysis.

Risk factors	Model 1 Dependent variable: HBV exposure (anti-HBc- positive)*			Model 2 Dependent variable: contact HBsAg-positive*		
	OR	CI95%	p value	OR	CI95%	p value
Contact of:						
Group II	1.0	-		1.0	-	
Group I	5.5	2.4; 12.1	<0.0001	9.3	1.2; 73.2	<0.05
Sexual activity:						
None	1.0	-		1.0	-	
Already started	3.3	1.5; 7.3	<0.005	3.0	0.3; 26.7	=0.32
Time living with the donor (years):						
< 10	1.0	-		1.0	-	
≥ 10	3.3	1.4; 7.7	<0.01	3.2	0.3; 35.2	=0.33
Degree of relationship:						
Other	1.0	-		1.0	-	
Parent	2.6	1.1; 6.5	<0.05	1.7	0.2; 15.6	=0.64
Previous transfusion						
No	1.0	-		1.0	-	
Yes	6.7	1.6; 29.1	<0.05	4.4	0.6; 32.4	=0.15

*Logistic model included 254 observations. Both models were adjusted for gender and age group. Table 4 – Families with at least one individual already exposed to HBV according to serologic profile of respective blood donor.

	Total of families	Families of HBsAg-positive donors	Families of HBsAg-negative, anti-HBc-positive donors	OR (CI95%)	p value
N	89	47	42		
<u>Anti-HBc:</u>					
At least one positive	30 (33.7%)	21 (44.7%)	09 (21.4%)	3.0 (1.1; 8.5)	= 0.03
All negative	59 (66.3%)	26 (55.3%)	33 (78.6%)		
<u>HBsAg:</u>					
At least one positive	08 (9.0%)	07 (14.9%)	01 (2.4%)	8.5 (0.8;165.0)	= 0.06*
All negative	81 (91.0%)	40 (85.1%)	41 (97.6%)		

* Fisher's exact test.

Table 5 – Risk factors analyzed for HBV infection (model 1) and HBsAg carrier status (modelo2) considering families as sampling unit by logistic regression*.

	Model 1: contact HBsAg- negative, anti-HBc-positive*			Model 2: contact HBsAg-positive*		
	OR	CI95%	p value	OR	CI95%	p value
Donor:						
HBsAg-negative, anti-HBc-positive	1.0	-		1.0	-	
HBsAg-positive	3.2	1.2; 8.7	<0.05	8.1	0.8; 79.4	=0.07
Time living with the donors (years):						
<10	1.0	-		1.0	-	
≥10	2.3	1.1; 5.2	<0.05	4.8	1.2; 18.9	<0.05
Donor's gender						
Female	1.0	-		1.0	-	
Male	0.3	0.1; 1.2	= 0.20	0.2	0.1; 1.2	=0.07
Household contacts mean age:						
<20	1.0	-		1.0	-	
≥20	0.8	0.2; 2.5	= 0.68	0.3	0.1; 2.6	=0.29

*Both models included all 89 families.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

- 1 Lee WM: Hepatitis B Virus Infection. *N Engl J Med* 1997; **337**:1733-1745
- 2 Sherlock S: The natural history of hepatitis B. *Postgrad Med J* 1987; **63**:7-11
- 3 Coimbra CEAJ, Santos RV, Yoshida CFY, Baptista ML, Flowers NM, Valle ACF: Hepatitis B epidemiology and cultural practices in amerindian populations of Amazon: the tupí-mondé and the xávante from Brazil. *Soc Sci Med* 1996; **42**:1735-1743
- 4 Hsu SC, Chang MH, Ni YH, Hsu HY, Lee CY: Horizontal Transmission of Hepatitis B Virus in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; **16**:66-69
- 5 Davis LG, Weber DJ, Lemon SM: Horizontal transmission of hepatitis B virus. *Lancet* 1989; **22**:889-893
- 6 Milas J, Ropac D, Mulié R, Milas V, Valek I, Zorié I, Kozul K: Hepatitis B in the family. *Eur J Epidemiol* 2000; **16**:203-208
- 7 Pujol FH, Rodriguez I, Martinez N, Borberg C, Favorov MO, Fields HA, Liprandi F: viral Hepatitis serological markers among pregnant women in Caracas, Venezuela: implication for perinatal transmission of hepatitis B and C. *Rev Soc Venez Gastroenterol* 1994; **48**:25-28
- 8 Shapiro CN: Transmission of Hepatitis Viruses. *Ann Intern Med* 1994; **120**:82-84
- 9 León G, Hernandez T, García L, Maio A, Quiroz A, Gamboa M: Marcadores serológicos para hepatitis B (HB) em donantes venezolanos ¿ Qué significan?. *Sangre* 1998; **43**:385-391
- 10 Dennehy PH: Active Immunization in the United States: Developments over the Past Decade. *Clin Microbiol Rev* 2001; **14**:872-908
- 11 Center for Disease Control: Protection Against Viral Hepatitis Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). *MMWR* 1990; **39** / N° RR 02
- 12 Center for Disease Control. Hepatitis B Virus: A Comprehensive Strategy for Eliminating Transmission in the United States Through Universal Childhood Vaccination: Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). *MMWR* 1991; **40** / N° RR 13
- 13 Salles NA, Sabino EC, Barreto CC, Barreto AME, Otani MM, Chamone DF: Descarte de bolsas de sangue e prevalência de doenças infecciosas em doadores de sangue da Fundação Pró-Sangue / Hemocentro de São Paulo. *Rev Panam Salud Publ* 2003; **13**:111-116

- 14 Moncharmont P, Bourgeot C, Papon S, Duraffourg M: Anticorps dirigés contre l'antigène de core du virus de l'hépatite B chez les donneurs de sang, *Transfus Clin Biol* 2000; **7**:63-69
- 15 Martelli CMT, Turchi MD, Souto FJD, Alquézar AS, Andrade ALSS, Zicker F: Anti-HBc testing for blood donations in areas with intermediate hepatitis B endemicity. *Rev Panam Salud Publ* 1999; **6**:69-73
- 16 Hadler SC, Fay OH, Pinheiro F, Maynard JE: La hepatitis en las Americas: informe del grupo colaborador de la OPS. *Bol of Sanit Panam* 1987; **103**:185-208
- 17 Tobler LH, Busch MP: History of posttransfusion hepatitis. *Clin Chem* 1997; **43**:1487-1493
- 18 Martinez ER: Identificación de anti-HBc para evitar hepatitis postransfusional. *Rev Med IMSS* 1998; **36**:327-332
- 19 Arraes LC, Ximenes R, Andrieu JM, Lu W, Barreto S, Pereira LMMB, Castelo A: The biological meaning of anti-HBc positive result in blood donors: relation to HBV-DNA and to other serological markers. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2003; **45**:137-140
- 20 Hennig H, Puchta I, Luhm J, Schlenke P, Goerg S, Kirchner H: Frequency and load of hepatitis B virus DNA in first-time blood donors with antibodies to hepatitis B core antigen. *Blood* 2002; **100**:2637-2641
- 21 Almeida CN, Strauss E, Sabino EC, Sucupira MCA, Chamone DAF: Significance of isolated hepatitis B core antibody in blood donors from São Paulo. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2001; **43**:203-208
- 22 Kashiwagi S, Hayashi J, Ikematsu H, Nomura H, Kajiyama W, Shingu T, Hayashida K, Kaji M: Transmission of hepatitis B virus among siblings. *Am J Epidemiol* 1984; **120**:617-625
- 23 Berris B, Wrobel DM, Sinclair JC, Feinman SV: Hepatitis B antigen in families of Blood Donors. *Ann Intern Med* 1973; **79**:690-693
- 24 Alhababi F, Sallam TA, Tong CYW: The significance of 'anti-HBc only' in the clinical virology laboratory. *J Clin Virol* 2003; **27**:162-169
- 25 Van Damme P, Cramm M, Van Der Auwera JC, Vranckx R, Meheus A: Horizontal transmission of hepatitis B virus. *Lancet* 1995; **345**:27-29
- 26 McPhillips JC, Collins JC, Spigland I: Hepatitis B virus infections transmitted from retarded children to their families during brief home exposure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984; **3**:69-71
- 27 Szmunes W, Much MI, Prince AM, Hoofnagle JH, Cherubin CE, Harley EJ, Block GH: On the Role of Sexual Behavior in the Spread of Hepatitis B Infection. *Ann Intern Med* 1975; **83**:489-495

- 28 Assis SB, Valente JG, Fontes CJF, Gaspar AMC, Souto FFD: Prevalência de Marcadores de hepatite B em crianças entre 3 e 9 anos em um município de Amazônia brasileira. *Pan Am J Public Health* 2004; **15**:26-34
- 29 Papaevangelou G, Karayannis AR, Tassopoulos N, Kolaitis N, Stathopoulou P: Source of infection due to hepatitis B virus in Greece. *J Infect Dis* 1983; **147**:987-989
- 30 Wilkinson R: Hepatitis B as a sexually transmitted disease in a black South African population. *South Afr Med J* 1984; 65:954-955
- 31 Brabin L, Brabin BJ: Cultural factors and transmission of hepatitis B virus. *Am J Epidemiol* 1985; **122**:725-730
- 32 Alter MJ, Ahtone J, Weisfuse I, Starko K, Vacalis TD, Maynard JE: Hepatitis B Virus Transmission Between Heterosexuals. *J Am Med Assoc* 1986; **256**:1307-1310

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)