

**HEPATITE B OCULTA ENTRE DOADORES DE SANGUE: IMPORTÂNCIA DO ESTUDO DO PERFIL SOROLÓGICO DA HEPATITE B EM INDIVÍDUOS ANTI-HBc POSITIVOS.**

***Occult hepatitis B virus infection among blood donors: why is important know the serologic profile of hepatitis B among anti-HBc positive subjects.***

*Aline S. Foletto<sup>1</sup>, Camila H. Dalmora<sup>2</sup>, Sandra T. Beck<sup>3</sup>*

**RESUMO**

Para determinar a presença do perfil sorológico de hepatite B oculta (anti-HBc isolado), foram analisados os marcadores sorológicos (HBsAg, anti-HBc e anti-HBs) de 7743 doadores de sangue do banco de sangue do Hospital Universitário de Santa Maria. A frequência do marcador anti-HBc foi de 0,8%, sendo este marcador o único detectado em 0,11% dos indivíduos estudados. Frente a estes resultados torna-se importante esclarecer e orientar o acompanhamento destes doadores a fim de evitar que estes indivíduos se tornem ansiosos com a possibilidade de serem portadores de doença infecciosa crônica ou para dar início a tratamento adequado se necessário, bem como para a segurança de se realizar uma transfusão sanguínea sem risco de transmissão da infecção.

Palavras chaves: Hepatite B oculta, anti-HBc, doadores de sangue

**SUMMARY**

Serum samples from 7743 blood donors from the University Hospital blood transfusion center, Santa Maria- RS, Brazil, were analyzed to determine the presence of a serological profile of occult hepatitis B virus infection (anti-HBc alone) among blood donors. In order to perform the analysis the HBV serological markers (HBsAg, anti-HBc, anti-HBs) were detected. The prevalence of anti-HBc marker was 0.8 % among the blood donors. The anti-HBc alone was detected in 0.11 % of the samples. Routine anti-HBc screening of blood donations is useful to prevent transfusion- transmitted HBV infections. The serological profile of the donor allows the implementation of the right treatment when needed, and it also helps to avoid the patient anxiety.

Keywords: Occult hepatitis B, anti-HBc, blood donors

**INTRODUÇÃO**

As hepatites virais são doenças provocadas por diferentes agentes etiológicos, com tropismo primário pelo tecido hepático, que apresentam características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais semelhantes, porém, com certas particularidades<sup>1</sup>.

A infecção pelo vírus da hepatite B (VHB) é uma importante causa de morte em todo o mundo, relacionada principalmente com o desenvolvimento de cirrose e hepatocarcinoma, sendo considerada a principal causa isolada para o desenvolvimento dessas patologias<sup>2</sup>.

O VHB pode ser transmitido durante relações sexuais, de mãe para filho, em transfusões sanguíneas, doações de órgãos e

na exposição direta ao sangue contaminado<sup>3</sup>.

A hepatite B é rotineiramente diagnosticada pela detecção de níveis circulantes do antígeno de superfície do vírus B (HBsAg). Outros marcadores como o antígeno “e” da hepatite B (HBeAg) e seu anticorpo (anti-HBe) são utilizados como marcadores de replicação viral. Já o anticorpo contra antígeno de superfície (anti-HBs) quando presente em níveis superiores a 10mUI/ml confere proteção. O anticorpo contra proteínas do núcleo (anti-HBc) é o primeiro a se fazer presente após a infecção. O anticorpo da classe IgM ( anti-HBc-IgM) indica processo agudo, permanecendo detectável

<sup>1</sup>Aluna do curso de Farmácia da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM) -RS

<sup>2</sup>Aluna do curso de Medicina da Universidade Federal de Santa Maria – RS

<sup>3</sup>Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> da disciplina de Imunologia Clínica. Departamento de Análise Clínicas e Toxicológicas. Curso de Farmácia, da Universidade Federal de Santa Maria-RS.

na circulação por até 6 meses. Já o anticorpo anti-HBc da classe IgG, permanece por longo tempo, representando contato prévio com o vírus, uma vez que pode estar presente tanto em pacientes com infecção crônica quanto em indivíduos que conseguiram eliminar o vírus.

O marcador capaz de diferenciar esta situação é o anti-HBs, que sempre estará ausente em portadores crônicos<sup>4</sup>.

No Brasil, para evitar a transmissão do VHB em transfusões sanguíneas, adota-se, desde 1989, a pesquisa do HBsAg nos pré-doadores de sangue<sup>5</sup>. E, desde 1993, também a pesquisa do anti-HBc total, aumentando, assim, a sensibilidade da triagem<sup>6,7,8</sup>. A introdução desse último teste na triagem dos doadores diminuiu ainda mais a incidência da hepatite B pós-transfusional, que eventualmente ainda ocorria por meio de sangue HBsAg-negativo, mas anti-HBc-positivo<sup>9,10,11</sup>.

Os doadores identificados como HBsAg-positivos são encaminhados aos serviços médicos especializados, onde são acompanhados. Com a introdução da triagem do anti-HBc, os bancos de sangue passaram a identificar indivíduos HBsAg-negativos, anti-HBc-positivos, que são, na maioria das vezes, mal esclarecidos sobre o significado deste perfil sorológico.

Logo, a indefinição persiste nestes que são anti-HBc isolados (HBsAg-negativo, anti-HBc-positivo, anti-HBs-negativo), uma vez que podem ser pessoas com infecção resolvida (imunes), portadores agudos e crônicos ou pessoas com anti-HBc falso-positivo<sup>12,13</sup>.

Devido à importância da identificação e acompanhamento deste paciente, o presente trabalho teve como objetivo investigar a prevalência de indivíduos apresentando perfil sorológico de anti-HBc isolado sugestivo de infecção oculta pelo vírus da hepatite B entre os doadores de sangue do banco de sangue do Hospital

Universitário de Santa Maria (HUSM) – RS.

## MATERIAL E MÉTODOS

Foram analisados os resultados das pesquisas sorológicas de marcadores da infecção pelo VHB obtidos após triagem sorológica de rotina de 7743 doadores.

O levantamento dos dados foi feito através dos registros encontrados no arquivo do banco de sangue do HUSM, entre o período de 01 de janeiro de 2006 a 31 de março de 2007.

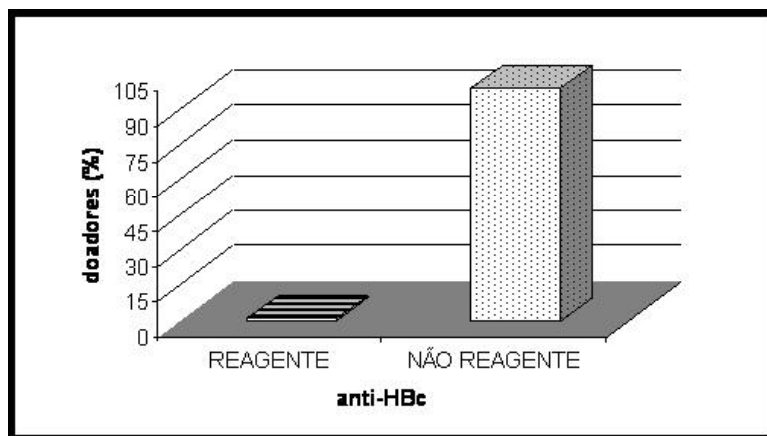
Os marcadores sorológicos HBsAg e anti-HBc foram pesquisados durante a rotina de triagem de doadores do banco de sangue e, a pesquisa do anticorpo anti-HBs, solicitada ao setor de imunologia do Laboratório de Análises Clínicas do HUSM. Os reagentes utilizados consistiram de testes imunoenzimáticos comerciais implantados na rotina de cada setor. Ensaio imunoenzimático em Micropartículas (MEIA-ABBOTT®), para detecção de HBsAb, e anti-HBc, e ensaio quimioluminescente (IMMULITE-DPC®).

Os procedimentos deste estudo foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Santa Maria.

## RESULTADOS

Para verificar a prevalência de contato com o vírus da hepatite B, foi analisado o resultado da pesquisa do marcador anti-HBc. Este marcador esteve presente em 0,8% dos doadores. (figura 1)

Figura 1: Presença de anticorpos anti-HBc entre os doadores de sangue



A triagem sorológica para Hepatite B em doadores de sangue é realizada através dos marcadores HBsAg e anti-HBc total. A prevalência destes marcadores na população estudada encontra-se descrita na tabela 1.

Tabela 1. Prevalência sorológica dos marcadores anti-HBc e HBsAg na população estudada

Marcadores sorológicos de Hepatite B	Anti-HBc	HBsAg
Reagente n (%)	62 (0,8)	7 (0,09)
Não reagente	7681	7736
Total de doadores	7743	7743

Entre os indivíduos anti-HBc reagentes (n=62), foi analisada a presença do marcador sorológico anti-HBs. Porém, não foi possível determinar a presença deste marcador em todos os pacientes reagentes para o anticorpo anti-HBc, devido ao não comparecimento do doador quando solicitado seu retorno ao banco de sangue, (tabela 2).

Tabela 2. Marcadores sorológicos determinados em indivíduos com pesquisa de anticorpos anti-HBc reagentes

HBsAg	Anti-HBs Reagente n (%)	Anti-HBs Não reagente n (%)	Anti-HBs Não determinado n (%)
Reagente	0	7 (11,3)	0
Não reagente	19 (30,6)	9 (14,5)	27 (43,5)

## DISCUSSÃO

A hepatite B é a mais freqüente das doenças de transmissão parenteral detectada durante triagem para doação de sangue<sup>14</sup>.

Os anticorpos contra o core do vírus da hepatite B (anti-HBc) são os primeiros a serem produzidos após a exposição ao VHB, estando presentes já na fase aguda da doença e geralmente persistem durante toda a vida após o contágio. É usualmente detectado junto com o antígeno de superfície (HBsAg) nas hepatites B agudas e crônicas e junto com o anti-HBs nas infecções “resolvidas”<sup>15</sup>.

A freqüência de 0,8% de doadores de sangue com o marcador anti-HBc reagente, encontrada no presente estudo (figura 1), foi menor que a descrita em outros estudos<sup>14,16</sup>, os quais relatam uma freqüência entre 1,59 % e 3,35 %. Da mesma forma, a prevalência de 0,09% de doadores com perfil sorológico de infecção aguda (tabela 1) foi, também, inferior àquela descrita no estudo realizado com doadores de sangue da cidade de Santiago –RS<sup>16</sup> e da Fundação Pró-Sangue/Hemocentro de São Paulo<sup>14</sup>, onde as prevalências foram de 0,36% e de 0,14%, respectivamente. As menores prevalências se justificam por haverem muitos doadores de repetição, previamente triados, que comparecem para doação no banco de sangue do HUSM. Estes doadores com infecção

aguda pelo VHB, comumente são encaminhados para um ambulatório específico e submetidos a um exame físico, avaliação da função hepática e pesquisa de marcadores de replicação do VHB.

Já, entre os indivíduos que apresentaram o marcador anti-HBc reagente, 30,6% (19/62), foram não reagentes para HBsAg e reagentes para anti-HBs (tabela 2). Estes doadores são considerados imunes já que o anti-HBs, quando presente em níveis superiores a 10mUI/ml, confere proteção por este anticorpo ter propriedades neutralizantes impedindo a entrada do vírus na célula<sup>4</sup>.

A ocorrência do anti-HBc isolado (HBsAg-negativo, anti-HBc-positivo, anti-HBs-negativo) tem sido registrada em freqüência variável na população. Entre o grupo de indivíduos reagentes para anti-HBc, a freqüência isolada deste marcador chegou a 42,7%, em região de baixa prevalência para a infecção pelo HBV<sup>17</sup>. Contudo, quando realizada conjuntamente a pesquisa de HBV-DNA, em diferentes regiões do Brasil, a freqüência de portadores do HBV foi de 3,3% na região Sul<sup>17</sup>, de 6% no Sudeste<sup>15</sup> e de 2,7% no Nordeste<sup>18</sup>.

A reatividade ao marcador anti-HBc pode ser devida aos seguintes fatores: 1) reações sorológicas falso-positivas: geralmente associadas ao tipo de reagente utilizado 2) fase de “janela imunológica”: observada nas infecções agudas em resolução, quando o HBsAg já se negativou e o anti-HBs ainda não é detectado, surgindo algumas semanas depois; 3) expressão de imunidade tardia: quando os níveis do anti-HBs decaem abaixo do limite de detecção dos testes e o anti-HBc permanece positivo, provavelmente em razão da maior imunogenicidade do HBcAg; 4) infecção crônica, onde a positividade do anti-HBc pode ocorrer concomitantemente com uma carga viral baixa do VHB, e o HBsAg não é detectado pelos métodos sorológicos habituais. Estes casos têm sido rotulados com “infecção oculta pelo VHB” (IOB)<sup>19,20, 21</sup>.

As IOBs são de grande importância epidemiológica - por sua capacidade potencial de transmissão do vírus<sup>21, 22, 23, 24, 25</sup>, e constituem-se hoje o maior risco de infecção pós-transfusional pelo VHB em diversos países<sup>26</sup>.

Vários estudos evidenciaram infecção pós-transfusão de hemoderivados e transplante de órgãos sólidos adquiridos a partir de doadores anti-HBc isolados<sup>19, 21, 24, 25</sup>, com taxas de infectividade alcançando 17%<sup>24</sup>.

Na casuística estudada, foram identificados entre os indivíduos com o marcador anti-HBc reagente, 14,5% de doadores com perfil sorológico sugestivo da IOB (tabela 2), o que corresponde a 0,11% (9/7743) da população estudada.

Para proceder à investigação da infecção oculta seria aconselhada a detecção de VHB-DNA através de testes de ácidos nucleicos (NAT)<sup>19</sup>.

Esse método já está sendo considerado por muitos autores como a tecnologia a ser utilizada na rotina. Entretanto, não seria factível, tanto pelo custo como pela carência de estrutura do nosso país. Em vista disso, tem sido proposta uma alternativa para proceder essa investigação, através da estimulação do sistema imune, com uma dose da vacina contra a hepatite B<sup>28,29</sup>.

Os indivíduos imunes normalmente se tornarão positivos para o anti-HBs rapidamente, enquanto os “portadores-ocultos” deverão continuar negativos. Aqueles que têm anti-HBc falso-positivo e, portanto, não têm memória imunológica contra o VHB terão elevação mais tímida e gradual dos títulos de anti-HBs e necessitam completar o esquema vacinal das três doses<sup>29</sup>.

Estudo recente em doadores de sangue brasileiros com anti-HBc isolado<sup>15</sup> avaliou o resultado da vacinação contra a hepatite B em relação à soroconversão para anti-HBs e à presença do DNA do VHB. Após três doses da vacina específica, 90% dos doadores de sangue exibiram níveis de anti-HBs acima de 10mIU/mL. Além disso, todos os doadores portadores de infecção oculta que foram vacinados apresentaram, em teste PCR com limite de detecção de 100 cópias de DNA/mL, resultado negativo na pesquisa do DNA viral, sugerindo a possibilidade da eliminação do estado de portador oculto do VHB após a vacinação. Tais achados permitem considerar que o estímulo imunológico

desencadeado pela imunização contra o VHB poderia cursar tanto com a resolução de IOBs, quanto a soroconversão do anti-HBs em indivíduos anti-HBc isolados.

Estas evidências sugerem que exames moleculares e acompanhamento mais atento sejam destinados à parcela de indivíduos que continuam com anti-HBc isolado após três ou quatro doses de vacina.

Clinicamente, a IOB em indivíduos aparentemente saudáveis associa-se a quatro condições: 1) recuperação da infecção, definida pela presença do anti-HBs; 2) hepatite crônica, com infecção relacionada à presença de cepas mutantes não detectadas pelos testes sorológicos convencionais; 3) hepatite crônica em portadores em fase assintomáticos que apresentam anti-HBc detectável, com ou sem a presença de anti-HBe; 4) hepatite crônica ou portadores assintomáticos que têm no VHB-DNA o único marcador detectável<sup>19</sup>.

Ainda hoje, pouco se sabe sobre a evolução em longo prazo desses indivíduos. Como a IOB cursa, na maioria das vezes com viremia baixa<sup>15, 30</sup>, os pacientes evoluem frequentemente como portadores assintomáticos do vírus<sup>22</sup>, sem necessidade de tratamento específico para a hepatite B. No entanto, algumas publicações sugerem risco aumentado em indivíduos com IOB de progressão para cirrose e hepatocarcinoma<sup>20</sup>, principalmente quando em associação com o vírus da hepatite C<sup>31</sup> e reativação viral em vigência de imunossupressão<sup>20</sup>.

Portanto, a identificação dos indivíduos com o perfil sorológico sugestivo de IOB entre os doadores de sangue mostra-se imprescindível, mesmo que a prevalência seja baixa como a descrita no presente estudo. Tentar esclarecer e orientar o acompanhamento destes doadores é necessário não só para evitar que estes indivíduos se tornem ansiosos e preocupados com a possibilidade de serem portadores de doença infecciosa crônica e potencialmente agressiva, mas também para a segurança de se realizar uma transfusão sem risco de transmissão da infecção.

## REFERÊNCIAS

- BRASIL. Ministério da Saúde. Hepatites Virais. O Brasil está atento. Série Normas e Manuais Técnicos, Brasília-DF, 2003.
- Chen CJ. Time-dependent events in natural history of occult hepatitis B virus infection: the importance of population-based long-term follow-up study with repeated measurements. *Journal of Hepatology*, v. 42, p. 438-440, 2005.
- Wright TL. Introduction to chronic hepatitis B infection. *American Journal of Gastroenterology*, v. 101, p. S1-S6, 2006.
- Dienstag JL, Stevens CE, Bhan AK. Hepatitis B vaccine administered to chronic carriers of hepatitis B surface antigen. *Annals of Internal Medicine*, v. 96, p. 575-579, 1982.

5. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n° 721, de 09 de agosto de 1989.
6. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n° 1.376, de 19 de novembro de 1993.
7. 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 Publica*, v. 6, p. 69-73, 1999.
8. Skinhoj, P. Hepatitis and hepatitis B-antigen in Greenland. Occurrence and interrelation of hepatitis B associated surface, core and e antigen-antibody system in a highly endemic area. *Am J Epidemiol*, v. 105, p. 99-106, 1977.
9. Coelho HSM, Nogueira CM. A hepatite pós-transfusional e a política de doação de sangue no Brasil. *Gastroenterol Endosc Digest*, v. 14, p. 69-71, 1995.
10. Japanese Red Cross non-A, non-B hepatitis research group. Effect of screening for hepatitis C virus antibody and hepatitis B virus core antibody on incidence of post-transfusion hepatitis. *Lancet*, v. 338, p. 1.040-1.041, 1991.
11. Torres, J.R. Hepatitis B and hepatitis delta virus infection in South America. *Gut*, v. 38(supl 2), p. S2-S4, 1996.
12. 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*, v. 100, p. 2.637-2.641, 2002.
13. Ihababi F, Sallam TA, Tong CYW. The significance of 'anti-HBc only' in the clinical virology laboratory. *J Clin Virol*, v. 27, p. 162-169, 2003.
14. Salles NA, Sabino EC, Barreto CC, 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 Pública*, v. 13, p. 111-116, 2003.
15. Pereira JSF, Gonçalves NSL, Silva C, et al. HBV vaccination of HCV-infected patients with occult HBV infection and anti-HBc-positive blood donors. *Braz J Med Biol Res*, v. 39, p. 525-31, 2006.
16. Caetano MM, Beck ST. Importância da detecção de anticorpos anti-HBc na prevenção da transmissão do vírus da hepatite B (VHB) em bancos de sangue. *RBAC*, v. 38, n. 4, p. 235-237, 2006.
17. Silva CMD, Costi C, Costa C, et al. Low rate of occult hepatitis B infection among anti-HBc positive blood donors living in a low prevalence region in Brazil. *J Infect*, v. 51, p. 24-9, 2005.
18. Arraes LC, Ximenes R, Andrieu JR, et al. The biological meaning of anti-HBc positive result in blood donors: relation to HBV-DNA and other serological markers. *Rev Inst Med Trop, São Paulo*, v. 45, p. 137-40, 2003.
19. Allain JP. Occult hepatitis B virus infection: implications in transfusion. *Vox Sanguinis*, v.86, p. 83-91, 2004.
20. Chemin I, Trepó C. Clinical impact of occult HBV infections. *Journal of Clinical Virology*, v. 34(supl. I), p. S15-S21, 2005.
21. Zanetti AR, Romanò L, Zappa A, et al. Changing patterns of hepatitis B infection in Italy and NAT testing for improving the safety of blood supply. *Journal of Clinical Virology*, v. 36(supl. I), p. S51-S5, 2006.
22. Grob P, Jilg W, Bornhak H, et al. Serological pattern "anti-HBc alone": report on a workshop. *J Med Virol*, v. 62, p. 450-5, 2000.
23. Hoofnagle JH, Seefe LB, Bales ZB, et al. Type B hepatitis after transfusion with blood containing antibodies to hepatitis B core antigen. *N Engl J Med*, v. 298, p. 1375-83, 1978.
24. Mosley JW, Stevens CE, Aach RD, et al. Donor screening for antibodies to hepatitis B core antigen and hepatitis H virus infection in transfusion recipients. *Transfusion*, v. 35, p. 5-12, 1995.
25. Yotsuyanagi H, Yasuda K, Moriya K, et al. Frequent presence of HBV in the sera of HBsAg-negative, anti-HBc-positive blood donors. *Transfusion*, v. 41, p. 1093-6, 2001.
26. Liu CJ, Lo SC, Kao JH, et al. Transmission of occult hepatitis B virus by transfusion to adult and pediatric recipients in Taiwan. *Journal of Hepatology*, v. 44, p. 39-46, 2006.
27. Uemoto S, Sugiyama K, Marusawa H, et al. Transmission of hepatitis B virus from hepatitis B core antibody-positive donors in living related liver transplants. *Transplantation*, v. 65, p. 494-9, 1998.
28. Werner BG, Dienstag JL, Kuter BJ, Polk BF, Snyderman DR, Craven DE, et al. Isolated antibody to hepatitis B surface antigen and response to hepatitis B vaccination. *Ann Intern Med*, v. 103, p. 201-205, 1985.
29. Souto FJD, Ozaki KS, Pereira ES, Sousa KM, Silveira WN, Pacheco MS. Efeito da vacina contra hepatite B em indivíduos com anticorpos contra o antígeno central da hepatite B (anti-HBc) como único marcador. *Gastroenterol Endosc Digest*, v. 20, p. 43-47, 2001.
30. Hwo TI, Wu JC, Lee PC, et al. Seroclearance of hepatitis B surface antigen in chronic carriers do not necessarily imply a good prognosis. *Hepatology*, v. 28, p. 231-6, 1998.
31. Paterlini P, Driss F, Nalper B, et al. Persistence of hepatitis B and hepatitis C viral genomes in primary liver cancer from HBsAg negative patients: a study of a low-endemic area. *Hepatology*, v. 17, p. 20-9, 1999.

Endereço para correspondência:  
Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas  
Centro de Ciências da Saúde – prédio 26  
Universidade Federal de Santa Maria –  
Campus Universitário - Camobi  
Santa Maria – RS CEP: 97105 900  
E.mail: [sbeck@ig.com.br](mailto:sbeck@ig.com.br)  
FONE: (55) 3220 8464  
FAX: (55) 3220 8018