

## ANTÍGENO DA HEPATITE A VÍRUS TIPO B (ANTÍGENO AUSTRÁLIA) EM SOROS DE INDIVÍDUOS ACOMETIDOS DE FEBRE AMARELA

G. BENSABATH (1), F. P. PINHEIRO (1) e A. H. P. ANDRADE (1)

### RESUMO

O Antígeno da Hepatite B (HB<sub>s</sub>Ag) foi pesquisado em 151 soros de 87 indivíduos acometidos de febre amarela, residentes nos Estados do Amazonas, Pará, Maranhão e Goiás. O diagnóstico laboratorial da mencionada doença fez-se pelo isolamento do vírus em 6 ocasiões, pela histopatologia em 5, por conversão sorológica em 17 e por reações sorológicas sugestivas de doença recente em 59. O HB<sub>s</sub>Ag também foi pesquisado com finalidade comparativa nos soros de 21 pacientes de hepatite a vírus e nos de 1.284 indivíduos clinicamente considerados sem hepatopatias. A ocorrência do HB<sub>s</sub>Ag nos indivíduos com febre amarela e naqueles clinicamente sem hepatopatias mostrou valores praticamente iguais, isto é, 1,15% e 1,0% respectivamente, enquanto que no grupo de pacientes de hepatite a vírus 52,38% mostraram-se positivos para o mencionado antígeno.

### INTRODUÇÃO

Após a descoberta do antígeno Austrália (HB<sub>s</sub>Ag) e de sua associação com a hepatite a vírus por BLUMBERG & col.<sup>2</sup> numerosos Autores vêm confirmando dita associação<sup>9</sup>. Os estudos de PRINCE<sup>6</sup> e GILES<sup>5</sup> mostraram que a correlação era maior com a Hepatite de soro homólogo, atualmente chamada de Hepatite a vírus tipo B. Esta denominação foi sugerida por um grupo de especialistas reunido em Genebra, em 1972, sob os auspícios da Organização Mundial de Saúde, que também adotou para o Antígeno Austrália a expressão Antígeno da Hepatite B, abreviadamente HB<sub>s</sub>Ag<sup>10</sup>. Esse antígeno é considerado hoje como o excesso de material proveniente do envoltório proteico do vírus da Hepatite B<sup>4</sup>, e corresponde às partículas de 20 nm observadas à microscopia eletrônica nos soros positivos. O vírus completo seria a partícula de 42-45 nm<sup>4</sup>, chamada partícula de Dane, mais complexa e menos numerosa, constituída por uma parte central e um envoltório proteico, ambos com propriedades

antigenicamente diferentes. As características imunológicas do envoltório são iguais às do Antígeno Austrália<sup>4</sup>, o qual passou a ser conhecido abreviadamente como HB<sub>s</sub>Ag.

O Antígeno da Hepatite B tem sido encontrado, em menor proporção, em moléstias outras nas quais o comprometimento hepático é variável ou nenhum, tais como, síndrome de Down, lepra lepromatosa e leucemia<sup>2</sup>. Também tem sido achado no soro de portadores sãos. Em várias afecções hepáticas, como cirrose de Laennec, hepatite por clorpromazina, mononucleose infecciosa e obstrução biliar, a presença do HB<sub>s</sub>Ag não tem sido referida<sup>9,11</sup>. Como a infecção pelo vírus da febre amarela produz principalmente alterações hepáticas, tornando às vezes difícil o diagnóstico diferencial entre esta entidade e a hepatite a vírus, a pesquisa do HB<sub>s</sub>Ag no soro de pacientes com febre amarela constituiu o objeto do presente trabalho. Para avaliar-se a prevalência do HB<sub>s</sub>Ag em portado-

Para o desenvolvimento deste trabalho, foi recebido auxílio financeiro do Conselho Nacional de Pesquisas

(1) Pesquisadores do Instituto Evandro Chagas, FOC — Ministério da Saúde, Brasil

res são e indivíduos com Hepatite a vírus, residentes nas áreas onde foi encontrada a maioria dos casos de febre amarela, soros dos dois grupos mencionados foram também incluídos.

#### MATERIAIS E MÉTODOS

Utilizaram-se neste estudo amostras de soros de indivíduos com febre amarela, obtidas em várias fases da doença, sendo que, na maioria dos casos, mais de um espécime foi colhido do mesmo paciente. O diagnóstico de febre amarela pôde ser confirmado pelo isolamento do vírus em 6 ocasiões, pela histopatologia em 5, por conversão sorológica em 17 e por reações sorológicas sugestivas de doença recente em 59. Os pacientes residiam em zonas enzoóticas ou epizooticas de febre amarela dos Estados do Amazonas, Pará, Maranhão e Goiás. Soros de 21 pacientes de hepatite à vírus, cuja fonte de infecção não se conseguiu estabelecer, assim como soros de 1.284 indivíduos, clinicamente considerados sem hepatopatias e sem evidência laboratorial de febre amarela recente, foram incluídos como controles. Os indivíduos destes dois grupos residiam nos Estados do Maranhão e Goiás.

Quase todos os soros procediam de coletas feitas em 1972 e 1973, e estavam guardados à temperatura de  $-20^{\circ}\text{C}$ . A distribuição por grupos etários e sexo dos indivíduos examinados encontra-se na Tabela I.

O diagnóstico sorológico para febre amarela foi executado por meio das microtécnicas de fixação do complemento<sup>8</sup> e inibição de hemaglutinação<sup>3,7</sup> com antígenos preparados da amostra H 111 (amostra protótipo do vírus da febre amarela do Instituto Evandro Chagas). Para pesquisa do HB<sub>s</sub>Ag foram usadas as técnicas de imunoelctroforese e imunodifusão, seguindo-se na primeira o protocolo do laboratório HYLAND. Antissoro, agarose e tampão provinham também do mesmo laboratório. Na prova de imunodifusão foi seguida a técnica já descrita em trabalho anterior<sup>1</sup>, com antissoro de origem humana, retirado de pessoa que havia recebido 11 transfusões de sangue. Ambos os antissoros deram reação de identidade com os reagentes for-

necidos pelos National Institutes of Health (NIH). Todos os 1.456 soros foram examinados pelos dois métodos.

#### RESULTADOS

Dos 151 soros colhidos de 87 pacientes de febre amarela confirmada pelo laboratório, somente um continha o HB<sub>s</sub>Ag (1,15% dos indivíduos e 0,66% dos soros examinados). A prevalência foi praticamente igual (1,01%) à do grupo de 1.284 pessoas clinicamente sem hepatopatias. Estes resultados contrastam com os verificados nos 21 pacientes de hepatite a vírus, nos quais o HB<sub>s</sub>Ag estava presente em 11 (52,38%) (Tabela I).

Nos indivíduos com hepatite a vírus o HB<sub>s</sub>Ag foi encontrado em soros coletados de 5 a 40 dias após o início dos sintomas. Dos soros de pacientes de febre amarela, 115 também tinham sido coletados no mesmo período da evolução da respectiva doença (Gráfico 1).

#### DISCUSSÃO

Em determinadas regiões do Brasil, como a Amazônia, é difícil, às vezes, estabelecer-se o diagnóstico diferencial entre a febre amarela e a hepatite a vírus, apenas sobre bases clínicas. Ambas as entidades produzem necrose da célula hepática, como o demonstram as provas de função hepática.

O relacionamento, porém, do HB<sub>s</sub>Ag com as duas entidades clínicas não é o mesmo, como se verifica pelos resultados aqui referidos. Em nossas observações a prevalência do HB<sub>s</sub>Ag nos soros de indivíduos com hepatite a vírus foi aproximadamente a mesma encontrada por outros pesquisadores, quando não é estabelecida a origem da infecção<sup>9,11</sup>. Embora não sendo excepcional, nos casos de hepatite a vírus, índice de 52,38%, é contudo significativamente superior ao encontrado nos soros dos indivíduos com febre amarela e daqueles clinicamente sem hepatopatia, nos quais a positividade revela apenas a endemicidade do HB<sub>s</sub>Ag na população sem sintomas de hepatite a vírus.

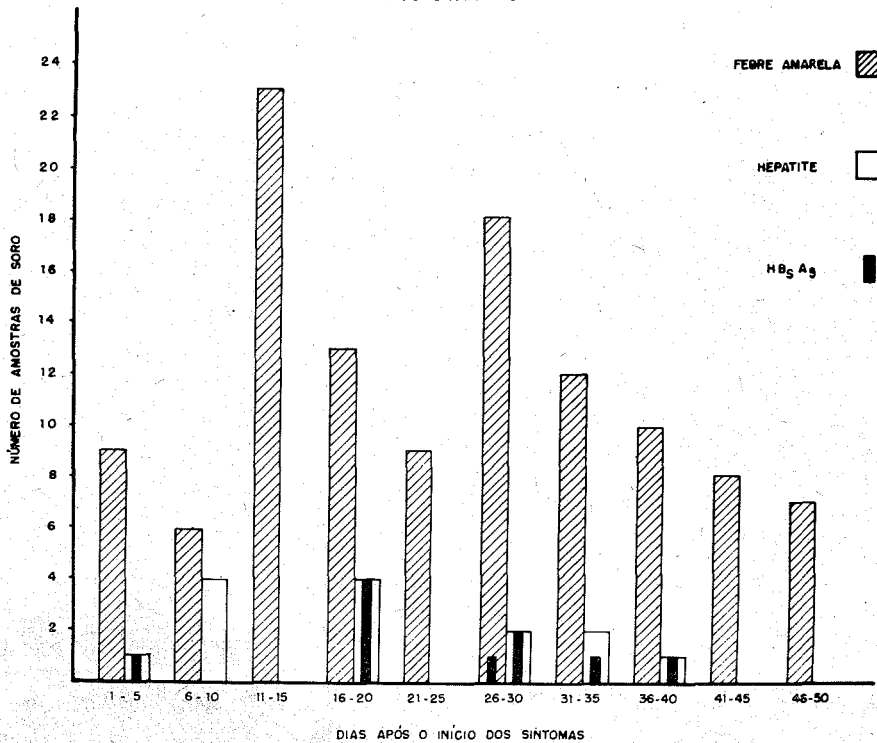
TABELA I

HB<sub>s</sub>Ag nos soros de indivíduos com febre amarela, hepatite a vírus e sem hepatopatia, segundo grupo etário e sexo.

Grupo etário	Sexo	Febre amarela Nº de pessoas		Hepatite a vírus Nº de pessoas		Sem hepatopatia Nº de pessoas	
		Exami- nadas	com soros positivos	Exami- nadas	com soros positivos	Exami- nadas	com soros positivos
0-19	M	23	0	1	0	257	2
	F	10	0	1	0	255	1
20-39	M	23	0	8	6	294	3
	F	6	1	3	1	196	3
40-59	M	8	0	0	0	131	3
	F	1	0	1	1	95	1
60 e mais	M	4	0	0	0	34	0
	F	1	0	0	0	22	0
Desconhecido	M	9	0	5	2	0	0
	F	2	0	2	1	0	0
Total		87	1	21	11	1.284	13

GRÁFICO 1

OCORRÊNCIA DO HB<sub>s</sub>Ag EM SOROS DE PACIENTES DE FEBRE AMARELA E DE HEPATITE, APOS INICIO DOS SINTOMAS



A composição etária dos diferentes grupos analisados não prejudicou a comparabilidade, pois, em todos, mais de 50% dos indivíduos examinados eram maiores de 19 anos de idade, faixa etária esta em que justamente se observou maior prevalência no HB<sub>s</sub>Ag nos pacientes de hepatite a vírus (Tabela I). Ainda em relação à composição etária, no grupo de pessoas sem hepatopatias, o HB<sub>s</sub>Ag foi encontrado entre os positivos, apenas uma vez, em indivíduos com menos de 15 anos de idade, observação esta que não concorda com o relatório de peritos da Organização Mundial de Saúde<sup>10</sup>, o qual afirma que, em indivíduos sãos, nos países tropicais, o HB<sub>s</sub>Ag é encontrado mais frequentemente entre os 5 e 15 anos de idade.

A prevalência do HB<sub>s</sub>Ag em soros de indivíduos com febre amarela, praticamente igual à da população sem hepatopatia, reforça a evidência de que o referido antígeno está mais próximo do agente etiológico da hepatite a vírus do que a da necrose da célula hepática.

#### SUMMARY

#### *Hepatitis B antigen (HB<sub>s</sub>Ag) in sera from yellow fever patients*

151 Sera from 87 cases of yellow fever were tested for the presence of hepatitis B antigen (HB<sub>s</sub>Ag). The diagnosis of yellow fever was based on the isolation of the viral agent in 6 cases, the histopathology in 5, serological conversion in 17, and by titres suggestive of recent infection in the remaining 59. HB<sub>s</sub> antigen was also studied in the sera of 21 patients with viral hepatitis and 1,284 normal individuals. The incidence of HB<sub>s</sub> antigen in the cases of viral hepatitis was 52 (38%), while in normal persons and patients with yellow fever it was only 1.0% and 1.15% respectively.

#### AGRADECIMENTO

Os Autores agradecem a assistência técnica da Sra. MARIA A. B. SHAW e, na elaboração deste manuscrito, os conselhos do Dr. MÁRIO A. P. MORAES.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BENSABATH, G. & BOSHELL, J. — Presença do Antígeno Austrália (AU) em populações do interior do Estado do Amazonas, Brasil. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 15:284-288, 1973.
2. BLUMBERG, B.S.; GERSTLEY, B.I.; HUMGERFORD, D.; LONDON, W.I. & SUTNICK, A.T. — A serum antigen (Australia Antigen) in Down's syndrome leukemia and hepatitis. *Ann. Intern. Med.* 66:924, 1967.
3. CLARKE, D.H. & CASALS, J. — Techniques for hemagglutination and hemagglutination-inhibition with arthropod-borne viruses. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.* 7:561-573, 1958.
4. DANE, D.S.; CAMERON, C.H. & BRIGGS, M. — Virus-like particles in serum of patients with Australia — Antigen-Associated Hepatitis: *Lancet* 1:695, 1970.
5. GILES, Joan P.; McCOLLUM, Robert W.; BERNSTON, L.W. & KRUGMAN, S. — Viral hepatitis; relation of Australia/SH antigen to the Willowbrook MS-2 strain. *New Engl. J. Med.* 281:119, 1969.
6. PRINCE, A.M. — An Antigen detected in the blood during the incubation period of serum hepatitis. *Proc. Nat. Acad. Sci. (U.S.A.)* 60:814, 1969.
7. SHOPE, R.E. — The use of a micro-hemagglutination inhibition test to follow antibody response after arthropod-borne virus infection in a community of forest animals. *Annals Microbiol.* 11 (pt. A.): 168-171, 1963.
8. SHOPE, R.E. & CAUSEY, O.R. — Further studies on the serological relationships of group C arthropod-borne viruses and the application of these relationships to rapid identification of types. *Amer. J. trop. Med. Hyg.* 2:283-290, 1962.
9. SUTNICK, A.I.; LONDON, W.P.; MILLMAN, I.; COYNE, E. & BLUMBERG, B.S. — Viral hepatitis. Revised concepts as a result of study of Australia antigen. *Med. Clin. N. Am.* 54:805-816, 1970.
10. VIRAL HEPATITIS — Report of a WHO scientific group. Geneva, World Health Organization, 1973, 52 p. (Technical Report Series, 512).
11. WRIGHT, R.; McCOLLUM, R.W. & KLATSKIN, C. — Australia antigen in acute and chronic liver disease. *Lancet* 2:117-121, 1969.

Recebido para publicação em 28/2/1975.