

## PESQUISA DO ANTÍGENO DA HEPATITE B, EM SÃO PAULO, NO SORO DE 203 PACIENTES COM HEPATITE AGUDA POR VÍRUS

João Silva de MENDONÇA<sup>(1)</sup>, Vicente AMATO NETO<sup>(2)</sup>, Mauro Shozo SHIRATSUCHI<sup>(3)</sup>, Gabriel Wolf OSELKA<sup>(4)</sup>, Kioko TAKEI<sup>(5)</sup> e Evaldo MELO<sup>(6)</sup>

### RESUMO

Através da contra-eletroforese, pesquisaram os Autores, em São Paulo, o antígeno da hepatite B (AgHB) no soro de 203 pacientes com hepatite aguda por vírus. Detectaram a porcentagem total de positividade de 21,6%, mas quanto a crianças e adolescentes e a adultos as taxas verificadas corresponderam, respectivamente, a 4,3% e 57,5%, tendo as análises ocorrido em plena fase inicial do processo mórbido e, mais precisamente, dentro dos dez primeiros dias de doença. No ambiente onde executaram as observações a hepatite AgHB dependente é, então, relativamente rara na infância e adolescência, mas afigura-se comum nos adultos. Salientaram os Autores que mecanismos não clássicos devem estar implicados na transmissão de vírus B, a fim de justificar acometimentos AgHB(+), sem nítida história prévia de exposição parenteral. Frisaram também que HI e HS, nomenclaturas tradicionais, devem ser abandonadas e substituídas pelas designações antigas de hepatite por vírus A e B, preferíveis porque encerram implícita conotação etiológica.

### INTRODUÇÃO

O antígeno da hepatite B (AgHB), também denominado antígeno Austrália, antígeno SH ou antígeno associado à hepatite, foi descoberto por BLUMBERG & col.<sup>1</sup>, em 1965, no soro de um aborígine australiano. Sua relação com a hepatite por vírus desde logo foi notada (BLUMBERG & col.<sup>2</sup>) e, em seguida, de modo fundamental, tornou-se intimamente correlacionado com esta entidade (BLUMBERG & col.<sup>3</sup>; OKOCHI & MURAKAMI<sup>17</sup>; PRINCE<sup>18</sup>). Houve então, depois, neste terreno, renascimento de estudos, fato exteriorizado por número elevado de publicações pertinentes.

Hoje aceita-se como definido ser o AgHB específico para o vírus B da hepatite, ou seja, a hepatite de longo período de incubação, com transmissão preferentemente parenteral, mas também oral, correspondendo ao tipo MS-2 (KRUGMAN & col.<sup>14</sup>; KRUGMAN & GILES<sup>13</sup>).

A pesquisa do AgHB tem sido realizada por vários métodos desde a original e simples imunodifusão em gel de ágar usada por BLUMBERG & col.<sup>1</sup>, até procedimentos sofisticados de rádio-imunoensaio (WALSH & col.<sup>25</sup>); além destas, outras foram preconizadas, como

Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", de São Paulo. Serviço de Doenças Transmissíveis (Diretor: Prof. Vicente Amato Neto) e Serviço de Laboratório Clínico (Diretor: Prof. Evaldo Melo)

- (1) Médico do Serviço de Doenças Transmissíveis. Bolsista da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Bolsa de aperfeiçoamento 70/711)
- (2) Diretor do Serviço de Doenças Transmissíveis
- (3) Médico-residente do Serviço de Doenças Transmissíveis
- (4) Médico do Serviço de Doenças Transmissíveis
- (5) Farmacêutica-bioquímica, encarregada da Área de Imunologia do Serviço de Laboratório Clínico
- (6) Diretor do Serviço de Laboratório Clínico

as baseadas na contra-eletroforese (GOCKE & HOME<sup>6</sup>), na fixação do complemento (PURCELL & col.<sup>21</sup>) e na hemaglutinação (VYAS & SHULMAN<sup>24</sup>), todas exibindo certas virtudes e desvantagens.

#### MATERIAL E MÉTODOS

Duzentos e três pacientes acometidos de hepatite aguda por vírus compõem a casuística considerada, tendo os mesmos sido observados no Serviço de Doenças Transmissíveis, do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", de São Paulo, em período de três anos, entre agosto de 1970 e julho de 1973.

Os critérios habituais, epidemiológicos, clínicos e laboratoriais, foram utilizados para diagnóstico, relativamente a crianças e adultos, com idades de um a 82 anos, distribuídos de acordo com a Fig. 1 e, portanto, com predomínio dos grupos etários menores, estando praticamente metade (98/203) dos doentes situados na faixa concernente ao primeiro decênio. Quanto ao sexo, 109 eram homens e 94 mulheres.

Quando levadas em conta as diretrizes epidemiológicas clássicas, a 157 (77,3%) ficou concedido o rótulo de hepatite infecciosa ou HI, em face à ausência de exposição parenteral ou vigência desta com curto período de incubação, e a 46 (22,6%) o de hepatite soro homogêneo ou HS, pela existência de exposição parenteral e longa fase incubatória.

A procura do AgHB ocorreu através da contra-eletroforese, com reagentes e dispositivos fornecidos por "Hyland Div. Travenol Laboratories, Inc. (Costa Mesa, Calif. 92626, U.S.A.)"; a difusão eletroforética processou-se segundo as instruções fornecidas pelos fabricantes.

Obtivemos amostras seriadas de soro e coletamos a primeira sistematicamente em plena fase inicial do processo mórbido e, mais precisamente, dentro dos dez primeiros dias de doença, encontrando-se elevados acima de 500 U os níveis de transaminasemias. Estabelecemos tais critérios para conceder apreciação precocidade à determinação inicial.

Diante de persistência de positividade do AgHB empreendemos seguimento evolutivo, inclusive com controles tardios após a alta, mas só em comunicação futura relataremos os informes a propósito acumulados.

#### RESULTADOS

Nossas verificações estão mostradas na Fig. 1 e nas Tabelas I, II, III, IV e V.

Avaliando globalmente a casuística, sem levar em conta critérios epidemiológicos de separação (Fig. 1 e Tabela I), no que concerne a 203 casos de hepatite aguda por vírus reconhecemos 159 casos AgHB(-) e 44 AgHB(+), que propiciaram, respectivamente, as porcentagens de 78,4% e 21,6%.

Quanto às idades, dispostas em nove décadas crescentes, as conexões entre os soros AgHB(+) e os subtotais mostraram os seguintes números: 3/98, 3/39, 5/12, 10/15, 11/16, 7/11, 5/9, 0/2 e 0/1. Ficou evidente que a hepatite por vírus AgHB(+) é rara nas duas primeiras, mas significativamente incidente nos adultos; em conjunto, situando de um lado crianças e adolescentes, com até 19 anos, e de outro as pessoas mais velhas que essas, configuraram-se os resultados expressivos de 6/137 (4,3%) e 38/66 (57,5%).

Quando valorizados os critérios epidemiológicos tradicionais (Tabela II), as participações dos indivíduos AgHB(+) surgiram para HI e HS conforme as cifras de 14/157 (8,9%) e 30/46 (65,2%), extremamente diversas.

Analisando os comprometimentos identificados como HI (Tabela III), quando tal fato decorreu de informe epidemiológico compatível, no que diz respeito a 52 pacientes, apenas dois (3,8%) comportaram-se como AgHB(+); os restantes 105, com 12 AgHB(+) e, portanto, 11,4%, receberam o dístico de HI pela inexistência de notícia de exposição parenteral. Estes últimos (Tabela IV), quando vistos em ligação com grupos etários permitiram fixar as taxas de 2,3% e 50% para crianças e adolescentes em contraposição a adultos, mais uma vez ficando enfatizada a predominância da hepatite AgHB dependente entre estes e a sua pequena ocor-

**NÚMERO  
DE CASOS**

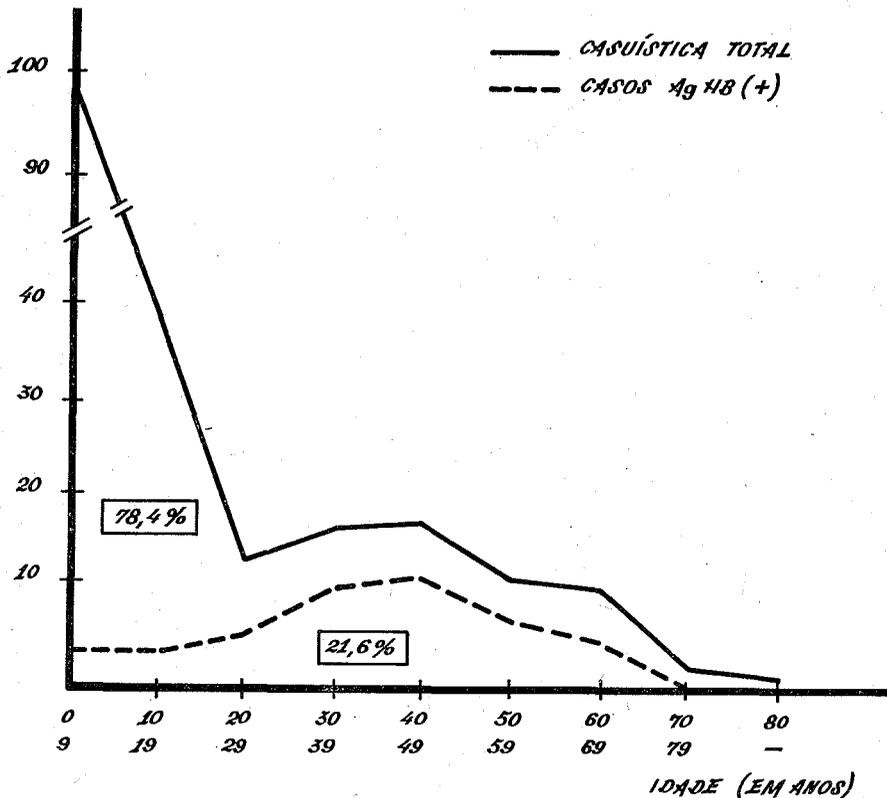


Fig. 1 — Distribuição, de acordo com grupos etários, de pacientes com hepatite aguda por vírus e dos correspondentes resultados positivos da pesquisa no soro, por contra-eletroforese, do antígeno da hepatite B, em investigação realizada em São Paulo.

**QUADRO I**

Pesquisa do antígeno da hepatite B no soro, através da contra-eletroforese, relativamente a 203 pacientes com hepatite por vírus: distribuição da casuística segundo grupos etários e respectivos resultados positivos

Grupo etário	Número de pacientes	Número de resultados positivos
Crianças e adolescentes	137	6 (4,3%)
Adultos	66	38 (57,5%)
Total	203	44 (21,6%)

**QUADRO II**

Pesquisa do antígeno da hepatite B no soro, através da contra-eletroforese, relativamente a 203 pacientes com hepatite por vírus: distribuição da casuística segundo os critérios epidemiológicos clássicos (HI e HS) e respectivos resultados positivos

Tipo de hepatite	Número de pacientes	Número de resultados positivos
HI	157	14 (8,9%)
HS	46	30 (65,2%)
Total	203	44 (21,6%)

QUADRO III

Pesquisa do antígeno da hepatite B no soro, através da contra-eletroforese, relativamente a 157 pacientes com hepatite por vírus considerada como do tipo HI: distribuição da casuística segundo as informações epidemiológicas e respectivos resultados positivos

Informação epidemiológica	Número de pacientes	Número de resultados positivos
Presente	52	2 (3,8%)
Ausente	105	12 (11,4%)
Total	157	14 (8,9%)

QUADRO IV

Pesquisa do antígeno da hepatite B no soro, através da contra-eletroforese, relativamente a 105 pacientes com hepatite por vírus considerada como do tipo HI e com informação epidemiológica ausente: distribuição da casuística segundo grupos etários e respectivos resultados positivos

Grupo etário	Número de pacientes	Número de resultados positivos
Crianças e adolescentes	85	2 (2,3%)
Adultos	20	10 (50,0%)
Total	105	12 (11,4%)

rência nos primeiros vinte anos. Assim, os casos pertinentes às idades maiores seriam melhor classificados como de hepatite esporádica do adulto.

For fim, nos acontecimentos tidos como HS (Tabela V), o relato de contágio parenteral, incluindo transfusão de sangue e derivados ou penetração tissular através de material hipodérmico, não levou a diferenças expressivas (57,8% e 69,2%); uma vez, em 46, a transmissão manteve implicação com médico e dependeu de ferimento, durante ato cirúrgico, praticado em portador de AgHB.

QUADRO V

Pesquisa do antígeno da hepatite B no soro, através da contra-eletroforese, relativamente a 46 pacientes com hepatite por vírus considerada como do tipo HS: distribuição da casuística segundo a eventual maneira de contaminação e respectivos resultados positivos

Eventual maneira de contaminação	Número de pacientes	Número de resultados positivos
Injeção	26	18 (69,2%)
Transfusão de sangue	19	11 (57,8%)
Outra	1	1
Total	46	30 (65,2%)

## DISCUSSÃO

Os resultados antes particularizados estão de acordo com informações disponíveis na literatura médica, que aponta como definida a especificidade do AgHB para o vírus B. Quanto a este detalhe, já PRINCE<sup>13</sup> postulava ser tal antígeno encontrado apenas em HS, embora outros pesquisadores fizessem menção à participação dele em HI; assim, HIRSCHMAN & col.<sup>12</sup>, LONDON & col.<sup>15</sup> e GOCKE & KAVEY<sup>7</sup> detectaram-no em 74% e 14%, 34% e 13,1% e 75% e 47%, respectivamente, das pessoas com essas modalidades da virose, mas material de KRUGMAN & GILES<sup>13</sup> veio solucionar, em grande parte, as dúvidas existentes quanto à especificidade do AgHB.

Em comunicação de destacado significado, em 1967, KRUGMAN & col.<sup>14</sup> referiram a identificação, através da análise de estudos de inoculação experimental em crianças com retardo mental, de dois tipos de hepatite por vírus: o MS-1, semelhante à HI clássica, com curto período de incubação e alta contagiosidade, e o MS-2, que lembrava a HS, sendo opostas às indicadas essas duas características. Entretanto, ao contrário da conceituação tradicional, no segundo havia infectividade pelas vias oral e parenteral. Surgiu, portanto, evidência convincente de aquisição da forma chamada soro homólogo também pela ingestão do vírus e apreciação do que

foi feito, à luz da recente descoberta do AgHB, mostrou que a pesquisa do mesmo era negativa nos soros dos pacientes com hepatite MS-1, a par de positividade de 94,7% nos daqueles com MS-2 (GILES & col.<sup>5</sup>).

Baseado em tais achados, PRINCE<sup>19</sup> especulou que a discrepância entre os registros presentes em publicações e as determinações há pouco relatadas seria devida à dificuldade na diferenciação clínico-epidemiológica das duas espécies de hepatite. Embora vigorando demonstração bem documentada de possível transmissão da HS por mecanismo não parentérico, a maior parte dos médicos ainda rotulava como "infecciosa" a afecção se não existisse história de prévia exposição parenteral, indicando como "soro homólogo" apenas o processo desencadeado por injeção ou inoculação de sangue e derivados. Em suma, o AgHB estaria associado a um dos vírus da hepatite (B), promovendo porém infecção pelos vários procedimentos citados, conforme conceito hoje generalizadamente aceito.

O encontro do AgHB em condições não classificadas como dependentes do vírus B, sob o ponto de vista epidemiológico, traduz erro quanto ao critério adotado e, na realidade, elas são corretamente subordinadas a esse agente etiológico, derivando a forma de transmissão de via parenteral não reconhecida ou de veiculação oral e, na atualidade, além desta, argumenta-se a favor, por exemplo, de contágio venéreo (HERSH & col.<sup>11</sup>; FULFORD & col.<sup>4</sup>; HEATHCOTE & SHERLOCK<sup>10</sup>) e da participação de hematófagos (PRINCE & col.<sup>20</sup>), como invoca-se a presença do antígeno em apreço na saliva (WARD & col.<sup>26</sup>; HEATHCOTE & col.<sup>9</sup>), no sêmen (HEATHCOTE & col.<sup>9</sup>), na urina (TRIPTAZIS & HORST<sup>23</sup>) e nas fezes (GROB & JEMELKA<sup>8</sup>).

Em situações epidemiologicamente tidas como relacionadas com o vírus B, negatividade referente ao AgHB pode ser explicada ou por demora na colheita da primeira amostra, pois a antigenemia seria detectável e maior já no período pré-ictérico, em geral reduzindo-se e desaparecendo nas primeiras semanas de doença, ou por insensibilidade do método contra-eletroforético.

Como conclusões, depois do estudo que empreendemos, acreditamos ser permissível estabelecer as seguintes:

1) a hepatite AgHB dependente é relativamente rara na infância e nos adolescentes, mas afigura-se comum nos adultos, sendo entre eles a modalidade dominante; esta dedução aplica-se inclusive à chamada hepatite esporádica do adulto;

2) mecanismos não clássicos devem estar implicados na transmissão do vírus B, a fim de justificar acometimentos AgHB(+), sem nítida história prévia de exposição parenteral;

3) HI e HS, nomenclaturas tradicionais, devem ser abandonadas por traduzirem mais um valor epidemiológico, nem sempre com adequada correlação causal; em substituição, as designações antigas de hepatite por vírus A e B são dignas de preferência, com implícita conotação etiológica.

#### SUMMARY

##### *HBAg in the serum of 203 patients with acute viral hepatitis in São Paulo*

Counter-electrophoresis for hepatitis B antigen (HBAg) was carried out in 203 patients with acute viral hepatitis within the first ten days of their disease. A total of 21.6% of the patients reacted positively; however, the positivity was 4.3% in children or adolescents and 57.5% in adults.

It should be stressed that non-classical mechanisms must be involved in the transmission of B virus to justify the presence of HBAg in patients without a previous history of parenteral contact. Furthermore, the traditional terms of infectious (IH) and serum (SH) hepatitis should be abandoned and substituted by the earlier designations of hepatitis by viruses A and B, respectively, since these suggest the etiological agent.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BLUMBERG, B. S.; ALTER, H. J. & VISONICH, S. — A "new" antigen in leukemia sera. *JAMA* 191:541-546, 1965.
2. BLUMBERG, B. S.; GERSTLEY, B. J. S.; HUNGERFORD, D. A.; LONDON, W. T. & SUTNICK, A. I. — A serum antigen (Australia antigen) in Down's syndrome, leukemia and hepatitis. *Ann. Inter. Med.* 66: 924-931, 1967.

MENDONÇA, J. S. de; AMATO NETO, V.; SHIRATSUCHI, M. S.; OSELKA, G. W.; TAKEI, K. & MELO, E. — Pesquisa do antígeno da hepatite B, em São Paulo, no soro de 203 pacientes com hepatite aguda por vírus. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 17:236-241, 1975.

3. BLUMBERG, B. S.; SUTNICK, A. I. & LONDON, W. T. — Hepatitis and leukemia: their relation to Australia antigen. *Bull. N. Y. Acad. Med.* 44:1566-1586, 1968.
4. FULFORD, K. W. M.; DANE, D. S.; CATERALL, R. D.; WOOFF, R. & DENNING, J. V. — Australia antigen and antibody among patients attending a clinic for sexually transmitted diseases. *Lancet* 2:1470-1473, 1973.
5. GILES, J. P.; McCOLLUM, R. W.; BERNSTON Jr., L. W. & KRUGMAN, S. — Relation of Australia/SH antigen to Willowbrook MS-2 strain. *New Engl. J. Med.* 281:119-122, 1969.
6. GOCKE, D. J. & HOWE, C. — Rapid detection of AU antigen by counterimmunoelectrophoresis. *J. Immunol.* 104:1031-1034, 1970.
7. GOCKE, D. J. & KAVEY, N. B. — Hepatitis antigen. Correlation with disease and infectivity of blood donors. *Lancet* 1:1055-1059, 1969.
8. GROB, P. J. & JEMELKA, H. — Faecal S.H. (Australia) antigen in acute hepatitis. *Lancet* 1:206-208, 1971.
9. HEATHCOTE, J.; CAMERON, C. H. & DANE, D. S. — Hepatitis-B antigen in saliva and semen. *Lancet* 1:71-73, 1974.
10. HEATHCOTE, J. & SHERLOCK, S. — Spread of acute type-B hepatitis in London. *Lancet* 1:1468-1470, 1973.
11. HERSH, T.; MELNICK, J. L.; GOYAL, R. K. & HOLINGER, F. B. — Nonparenteral transmission of viral hepatitis type B (Australia antigen-associated serum hepatitis). *New Engl. J. Med.* 285:1363-1364, 1971.
12. HIRSCHMAN, R. J.; SHULMAN, N. R.; BARKER, L. F. & SMITH, K. O. — Virus-like particles in serum of patients with infectious and serum hepatitis. *JAMA* 208:1667-1670, 1969.
13. KRUGMAN, S. & GILES, J. P. — Viral hepatitis. New light on an old disease. *JAMA* 212:1019-1029, 1970.
14. KRUGMAN, S.; GILES, J. P. & HAMMOND, J. — Infectious hepatitis: evidence for two distinctive clinical, epidemiological and immunological types of infections. *JAMA* 200:365-373, 1967.
15. LONDON, W. T.; SUTNICK, A. I. & BLUMBERG, B. S. — Australia antigen and acute viral hepatitis. *Ann. Inter. Med.* 70:55-59, 1969.
16. MAZZUR, S. — Menstrual blood as a vehicle of Australia antigen transmission. *Lancet* 1:749, 1973.
17. OKOCHI, K. & MURAKAMI, S. — Observations on Australia antigen in Japanese. *Vox Sang* 15:374-385, 1968.
18. PRINCE, A. M. — An antigen detected in the blood during the incubation period of serum hepatitis. *Proc. Nat. Acad. Sci. (Washington)* 60:814-821, 1968.
19. PRINCE, A. M. — Immunologic distinction between IH and SH. *New Engl. J. Med.* 281:163-164, 1969.
20. PRINCE, A. M.; METSELAAR, D.; KAFUKO, G. W.; MUKWAYA, L. G.; LING, C. M. & OVERBY, L. R. — Hepatitis B antigen in wild-caught mosquitoes in Africa. *Lancet* 2:247-250, 1972.
21. PURCELL, R. H.; HOLLAND, P. V.; WALSH, J. H.; WONG, D. C.; MARROW, A. G. & CHANOCK, R. M. — A complement fixation test for measuring Australia antigen and antibody. *J. Infect. Dis.* 120:383-386, 1969.
22. SHULMAN, N. R. — Hepatitis-associated antigen. *Amer. J. Med.* 49:669-692, 1970.
23. TRIPTAZIS, I. & HORST, H. G. — Detection of Australia-SH-antigen in urine. *Nature (London)* 231:266-267, 1971.
24. VYAS, G. N. & SHULMAN, N. R. — Hemagglutination assay for antigen and antibody associated with viral hepatitis. *Science* 170:332-333, 1970.
25. WALSH, J. H.; YALOW, R. & BERSON, S. A. — Detection of Australia antigen and antibody by means of radioimmunoassay techniques. *J. Infect. Dis.* 121:550-554, 1970.
26. WARD, R.; BORCHERT, P.; WRIGHT, A. & KLINE, E. — Hepatitis B antigen in saliva and mouth washings. *Lancet* 2:2726-2727, 1972.

Recebido para publicação em 30/7/1974

