
**SOROCONVERSÃO DO ANTI-HBs APÓS VACINA
CONTRA HEPATITE B EM DOADORES DE SANGUE
HBsAg-NEGATIVOS, ANTI-HBc-POSITIVOS NA REDE
PÚBLICA DE SAÚDE, MATO GROSSO, BRASIL**

Francisco José Dutra Souto, ¹ Edson Nogueira Rodrigues, ¹ Hildenete Monteiro Fortes ¹ e Alzira Almeida Saldanha ²

RESUMO

A infecção crônica pelo vírus da hepatite B (VHB) é um grande problema de saúde pública e pode ser detectada em bancos de sangue entre indivíduos assintomáticos. Após a introdução da triagem sorológica para os marcadores do vírus da hepatite B (VHB) em bancos de sangue, muitos candidatos a doadores têm sido identificados como HBsAg-negativos e anti-HBc-positivos. Este estudo analisou a soroconversão pela vacina contra o VHB em indivíduos com anti-HBc isolado (HBsAg negativo, anti-HBs negativo e anti-HBc positivo), identificados entre 1997 e 2002 no banco de sangue estadual de Mato Grosso. Dentre 50 indivíduos com anti-HBc isolado, 40% eram positivos para o anti-HBs após uma única dose da vacina. No total, 66% positivaram-se após uma a quatro doses, embora ocorressem muitas perdas. Esses dados sugerem que aplicar doses da vacina contra o VHB é uma estratégia válida para demonstrar ou induzir imunidade contra este agente em indivíduos com anti-HBc isolado.

DESCRITORES: Banco de sangue. Epidemiologia. Vacina contra hepatite B. Anti-HBc. Anti-HBs.

INTRODUÇÃO

A infecção crônica pelo vírus da hepatite B (VHB) constitui um importante problema de saúde pública mundial e suas complicações crônicas (cirrose e carcinoma hepatocelular) produzem todo ano um grande número de mortes, além de exigirem elevados investimentos para o tratamento, incluindo transplante hepático (14). Como a infecção crônica pelo VHB é, na maioria das vezes, assintomática, muitas de suas vítimas só descobrem sua condição de portador quando surgem os primeiros sinais de cirrose (9). Outros indivíduos descobrem essa situação, eventualmente, antes de surgirem as complicações mais graves, por exemplo, quando vão doar sangue (7).

1 Núcleo de Estudos em Doenças Infecciosas e Tropicais de Mato Grosso, Universidade Federal de Mato Grosso.

2 Hemocentro Coordenador de Mato Grosso, Secretaria de Saúde do Estado de Mato Grosso.

Recebido para publicação em: 19/1/2006. Revisto em: 16/12/2006. Aceito em: 29/12/2006.

A doença é transmitida por via sexual, parenteral ou vertical, da mãe para o recém-nascido. Também pode ser transmitida de forma horizontal, o que ocorre em aglomerados humanos, como núcleos familiares ou entre pessoas institucionalizadas em creches, asilos e presídios (24).

A infecção aguda ou crônica pelo VHB é comprovada pela presença do antígeno de superfície (HBsAg) no sangue. Anticorpos contra o antígeno central (anti-HBc) surgem precocemente e sua fração IgM indica que a infecção ocorreu nas semanas precedentes. Com a eliminação da infecção, o HBsAg desaparece, surgindo em seu lugar o anticorpo correspondente, o anti-HBs, considerado protetor (7). Cerca de 10% dos sujeitos expostos continuam apresentando antigenemia por mais de seis meses, caracterizando-se como portadores crônicos do VHB. Esses indivíduos poderão desenvolver uma doença benigna, pouco agressiva, sendo chamados de portadores inativos (9, 26). Outros, no entanto, poderão apresentar maiores níveis de viremia, agressão hepatocelular e tendência à evolução para complicações, o que os caracteriza como portadores de hepatite B crônica (12, 17).

No Brasil, para evitar a transmissão parenteral do VHB, adota-se, desde 1989, a pesquisa do HBsAg nos pré-doadores de sangue (4). E, desde 1993, também a pesquisa do anti-HBc total, aumentando, assim, a sensibilidade da triagem (5, 18, 21). 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 (7, 13, 24).

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. A pesquisa do anticorpo considerado protetor (anti-HBs) nesses indivíduos permitirá tranquilizar aqueles positivos, por apresentarem perfil sorológico de doença resolvida. Porém, a indefinição persiste naqueles que são anti-HBc isolados (HBsAg-negativo, anti-HBc-positivo, anti-HBs-negativo), uma vez que podem ser pessoas com infecção resolvida, portadores com baixa produção de HBsAg ou pessoas com anti-HBc falso-positivo (1, 11).

De longa data existem vacinas bastante imunogênicas contra a hepatite B, compostas de partículas do HBsAg. A resposta vacinal é caracterizada pelo aparecimento de títulos protetores de anti-HBs (≥ 10 UI/L) no término do esquema padrão de três doses (25). Muitos países adotam a vacinação de crianças no primeiro ano de vida, o que diminui a endemicidade da doença (14). O Brasil instituiu esta vacina no calendário do Programa Nacional de Imunizações em 1997.

É importante acompanhar e tentar esclarecer a situação dos doadores com anti-HBc isolado, uma vez que, usualmente, eles se tornam ansiosos e preocupados com a possibilidade de serem portadores de doença infecciosa crônica e potencialmente agressiva. Um modo de proceder à investigação é pela estimulação do sistema imune com uma dose da vacina (23, 25). 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 (23).

O banco de sangue público do estado de Mato Grosso (HEMOMAT) capta doações principalmente na região sul do estado, onde a prevalência da infecção não é tão elevada (22). No período de 1997 a 2002, os pré-doadores do HEMOMAT, com alterações nos testes para hepatite B, eram acompanhados em um ambulatório específico. Aos indivíduos que apresentavam anti-HBc isolado era oferecida a vacina contra o VHB, como tentativa de estimular a produção de anti-HBs.

O objetivo deste estudo foi descrever a soroconversão ao anti-HBs após a administração de doses de vacina contra o VHB nos doadores de sangue com anti-HBc isolado no banco de sangue público de Mato Grosso.

MATERIAL E MÉTODOS

Durante o período de 1997 a 2002, os doadores com marcadores do VHB (HBsAg e/ou anti-HBc) identificados na triagem do banco de sangue foram encaminhados para o ambulatório de hepatites da própria instituição. Os indivíduos HBsAg positivos foram submetidos a exame físico, avaliação da função hepática e pesquisa de marcadores de replicação do VHB (HBeAg e anti-HBe). Os doadores HBsAg negativos, anti-HBc positivos foram submetidos a pesquisa qualitativa do anti-HBs. Quando esse teste era positivo, o doador era considerado curado da hepatite B, sendo, então, tranquilizado e orientado. Os indivíduos que apresentaram positividade somente para o anti-HBc continuaram recebendo acompanhamento ambulatorial, sendo oferecidas doses da vacina contra o VHB. Após 15 a 30 dias, esses indivíduos eram submetidos a nova pesquisa de anti-HBs. Os que concordaram em participar do estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Os testes sorológicos foram realizados no próprio banco de sangue, por técnica imunoenzimática com kits comerciais de diferentes fabricantes. Os procedimentos deste estudo foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital Universitário Júlio Muller, da Universidade Federal de Mato Grosso, Cuiabá, MT.

RESULTADOS

No período de 1997 a 2002, foram realizadas pelo Hemocentro 102.206 doações de sangue. A prevalência de doações com marcadores de infecção pelo VHB no período foi de 12,5%, sendo 1,5% de HBsAg-positivos e 11,0% de HBsAg-negativos, anti-HBc-positivos.

No período, foram investigados e acompanhados 119 indivíduos HBsAg-positivos. A média de idade era de 29,4 anos, variando de 11 a 58 anos (cinco deles eram menores, contatos domiciliares de doadores). O sexo masculino predominou (76,5%). Nenhum indivíduo tinha co-infecção pelo vírus da hepatite C (VHC), vírus da hepatite D (VHD) ou vírus da imunodeficiência humana (HIV). Dos 119 indivíduos, 8 (6,7%) eram HBeAg positivos, 16 (13,4%) apresentavam elevação das aminotransferases e 12 (10,1%) apresentavam alterações de exame físico ou ultrassonografia, sugestivas de hepatopatia crônica.

Dos indivíduos com padrão de anti-HBc isolado, 148 foram encaminhados para vacinação, mas apenas 50 concordaram em se submeter a tal conduta. Eram 80% do sexo masculino com média de idade de 36,7 anos, variando de 19 a 58 anos. Nenhum deles apresentava alteração de aminotransferases ou sinais, ao exame clínico, de doença hepática. Desses 50, 20 (40%) indivíduos sofreram viragem sorológica, com positividade do anti-HBs logo após uma única dose da vacina. Dos que não se tornaram positivos, 22 receberam uma segunda dose e 7 (32%) soroconverteram-se. Dos 15 restantes, 13 concordaram em receber uma terceira dose e 4 (31%) positivaram-se para o anti-HBs. Outros três ainda receberam uma quarta dose da vacina e dois deles tornaram-se anti-HBs positivos. No total, dos 50 indivíduos que receberam a vacina, 33 (66%) tornaram-se positivos para o anti-HBs após uma ou até quatro doses da vacina contra o VHB (Figura 1).

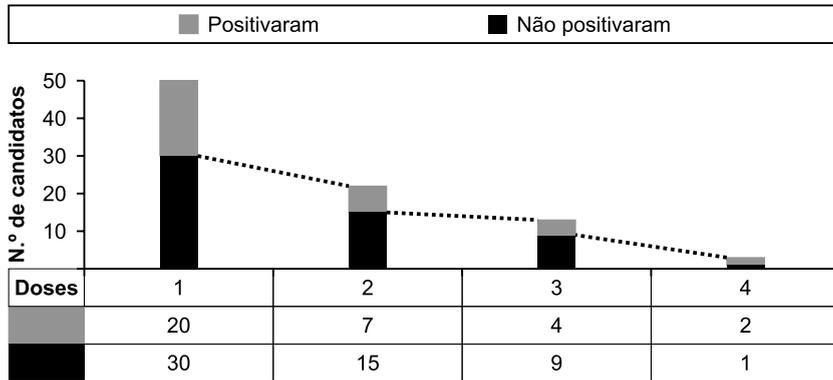


Figura 1. Soroconversão do anti-HBs após vacina contra o VHB em candidatos à doação de sangue com anti-HBc isolado por número de doses da vacina. Hemocentro de Mato Grosso, Cuiabá, 1997-2002.

DISCUSSÃO

Hepatite B é a mais freqüente das doenças de transmissão parenteral detectada durante triagem para doação de sangue (20). Conseqüentemente, é importante conhecer o perfil sorológico dos portadores do VHB nesse grupo, já

que alguns necessitarão de tratamento antiviral. Ao mesmo tempo, é necessário esclarecer a situação dos doadores identificados com anti-HBc-positivo, mas HBsAg e anti-HBs negativos (anti-HBc isolado), para diferenciar pessoas com infecção resolvida daquelas com exames falso-positivos ou com infecção oculta.

Neste estudo, a maioria (81%) dos indivíduos HBsAg positivos se encontrava na condição de portador inativo, caracterizado por HBeAg negativo, aminotransferases, ultrassonografia e provas de função hepática normais. O restante apresentava sinais de hepatopatia em atividade ou seqüelas de atividade passada, o que está de acordo com outros autores (12, 17, 26).

Deve ser ressaltado que a maioria (65%) desses indivíduos era HBeAg-negativo, o que se caracteriza, comumente, como um sinal de baixa replicação viral e benignidade da infecção (19). No entanto, formas mutantes do VHB (nas regiões *pré-core* ou *core promoter*) não expressam o HBeAg e podem gerar atividade inflamatória tão ou mais importante que a gerada pela cepa selvagem (10). Pacientes com ausência do HBeAg e elevação de aminotransferases devem ser submetidos à quantificação do DNA do VHB para confirmar o estado de replicação viral (15).

Após uma única dose de vacina, 40% dos 50 pacientes com anti-HBc isolado positiveram-se para o anti-HBs, resultado este semelhante ao verificado em relatos anteriores (2, 23). No entanto, após até quatro doses, a positivação do anti-HBs foi inferior na presente experiência (66%) quando comparada a estudo anterior (88%) realizado no mesmo serviço (23).

Atualmente, com as modernas e sensíveis técnicas de extração e amplificação de ácidos nucléicos, estão surgindo dúvidas se a presença do anti-HBs significa garantia de imunidade contra a infecção pelo VHB (3, 16). Investigações têm mostrado que mesmo pessoas com perfil sorológico de cura (anti-HBc e anti-HBs positivos) podem sofrer reativação viral quando desenvolvem intensa imunodepressão, como pacientes submetidos a quimioterapia antineoplásica (8). Contudo, na ausência de tal situação, indivíduos com anti-HBs parecem ter viremia controlada e, provavelmente, só apresentem o VHB em núcleo de hepatócitos e em algumas células do sistema imune. Estudo de coorte recente mostra que as complicações do VHB estão fortemente associadas à carga viral elevada (6), de modo que os indivíduos HBsAg-negativos e positivos para anticorpos contra o VHB apresentam baixíssimo risco de complicações ligadas ao VHB (9).

Apesar de não terem sido realizados ensaios moleculares para detecção do DNA do VHB no soro desses pacientes, o aspecto benigno de suas evoluções (aminotransferases e exames clínicos normais) sugere que muitos já tinham memória imunológica decorrente de infecção natural pelo VHB, enquanto outros eram anti-HBc falso-positivos e foram imunizados durante o acompanhamento. Portanto, os resultados do presente estudo reforçam a importância da indicação da vacinação contra o VHB em indivíduos com anti-HBc isolado. Sugere-se 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 contra o VHB.

ABSTRACT

Seroconversion to the anti-HBs after hepatitis B vaccine in blood donors HBsAg-negative, anti-HBc-positive in the public health system, Mato Grosso, Brazil

Chronic hepatitis B virus (HBV) infection is a major worldwide health public concern that may be detected in asymptomatic blood donors. After the screening for HBV serological markers in candidates for blood donation, a large number of individuals with HBsAg-negative and anti-HBc-positive has been identified. This study assessed the seroconversion to hepatitis B vaccine in anti-HBc alone (HBsAg-negative, anti-HBs-negative, and anti-HBc-positive) blood donor candidates identified between 1997 and 2002 at Mato Grosso State public blood bank. 119 HBV carriers were evaluated. Twenty (40%) out of 50 anti-HBc alone subjects became reactive to anti-HBs after only one dose of vaccine and 66% after one to up to four doses. These data suggest that utilizing HBV vaccine doses may be a good strategy to demonstrate or induce immunity against this virus in subjects with anti-HBc alone profile.

KEY WORDS: Blood bank. Epidemiology. Hepatitis B vaccine. Anti-HBc. Anti-HBs.

REFERÊNCIAS

1. Alhababi F, Sallam TA, Tong CYW. The significance of 'anti-HBc only' in the clinical virology laboratory. *J Clin Virol* 27: 162-169, 2003.
2. 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* 43: 203-208, 2001.
3. 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* 45: 137-140, 2003
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 721, de 09 de agosto de 1989.
5. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.376, de 19 de novembro de 1993.
6. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, Huang GT, Iloeje UH, REVEAL-HBV study group. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *J Am Med Assoc* 295: 65-73, 2006.
7. Coelho HSM, Nogueira CM. A hepatite pós-transfusional e a política de doação de sangue no Brasil. *Gastroenterol Endosc Digest* 14: 69-71, 1995.
8. Dhédin N, Douvin C, Kuentz M, Saint Marc MF, Reman O, Rieux C, Bernaudin F, Norol F, Cordonnier C, Bobin D, Metreau JM, Vernant JP. Reverse seroconversion of hepatitis B after allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation* 66: 616-619, 1998.
9. Franchis R, Meucci G, Vecchi M, Tatarella M, Colombo M, Del Ninno E, Rumi MG, Donato MF, Ronchi G. The natural history of asymptomatic hepatitis B surface antigen carriers. *Ann Intern Med* 118: 191-194, 1993.
10. Hadziannis SJ, PapatheodoridisGV, Vassilopoulos D. Treatment of HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Semin Liver Dis* 23: 81-88, 2003.
11. 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* 100: 2.637-2.641, 2002.

12. Hoofnagle J, Shafritz DA, Popper H. Chronic type B hepatitis and the "healthy" HBsAg carrier state. *Hepatology* 7: 758-763, 1987.
13. 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* 338: 1.040-1.041, 1991.
14. Kao JH, Chen DS. Global control of hepatitis B virus infection. *Lancet infect dis* 2: 395-403, 2002.
15. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, Jacobson IM, Martin P, Schiff ER, Tobias H, Wright TL. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2: 87-106, 2004.
16. Laperche S, Guitton C, Smilovici W, Courouze AM. Blood donors infected with the hepatitis B virus but persistently lacking antibodies to the hepatitis B core antigen. *Vox Sang* 80: 90-94, 2001.
17. Maddrey WC. Hepatitis B: an important public health issue. *J Med Virol* 61: 362-366, 2000.
18. 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* 6: 69-73, 1999.
19. Papatheodoridis GV, Hadziyannis SJ. Diagnosis and management of pre-core mutant chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 8: 311-321, 2001.
20. 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, São Paulo, Brasil. *Rev Panam Salud Pública* 13: 111-116, 2003.
21. 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* 105: 99-106, 1977.
22. Souto FJD. Distribuição da hepatite B no Brasil: atualização do mapa epidemiológico e proposições para seu controle. *Gastroenterol Endosc Digest* 18: 143-150, 1999.
23. 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* 20: 43-47, 2001.
24. Torres JR. Hepatitis B and hepatitis delta virus infection in South America. *Gut* 38 (Suppl 2): S2-S4, 1996.
25. Werner BG, Dienstag JL, Kuter BJ, Polk BF, Snyderman DR, Craven DE, Crumpacker CS, Platt R. Isolated antibody to hepatitis B surface antigen and response to hepatitis B vaccination. *Ann Intern Med* 103: 201-205, 1985.
26. Zacharakis GH, Koskinas J, Kotsiou S, Papoutselis M, Tzara F, Vafeiadis N, Archimandritis AJ, Papoutselis K. Natural history of chronic HBV infection: a cohort study with up to 12 years follow-up in north Greece. *J Med Virol* 77: 173-179, 2005.

PRÓXIMOS EVENTOS NA ÁREA DE PATOLOGIA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA

14º. Congresso Brasileiro de Parasitologia Veterinária e 2º Simpósio Latino-Americano de Rickettsioses. Ribeirão Preto, SP, 3 a 6 de setembro de 2006. Informações: www.cbpv.com.br/congresso

Conferência Brasileira de HIV/AIDS e Hepatites Virais. Fortaleza, CE, 10 a 13 de setembro de 2006. Informações: www.cbah2006.com.br

X Congresso Brasileiro de Controle de Infecção e Epidemiologia Hospitalar. Porto Alegre, RS, 11 a 15 de setembro de 2006. Informações: E-mail: inscricoes@abev.com.br

VI Congresso da SBDST e II Congresso Brasileiro de AIDS. Santos, SP, 17 a 20 de setembro de 2006. Informações: www.dstaopaulo.org.br

XXII Reunião Anual de Pesquisa Aplicada em Doença de Chagas e Leishmanioses. Uberaba, MG, de 27 a 29 de outubro de 2006. Informações: E-mail: reuniauberaba@mednet.com.br ou dalmo@mednet.com.br

XLIII Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, Campos do Jordão, SP, 11 a 15 de março de 2007. Informações: www.sbmt.org.br ou atendimento@perfectaeventos.com.br

II Conferencia Internacional sobre Giardia y Cryptosporidium, México, 13 a 18 de maio de 2007. Informações: <http://cinvestar.mx/giardiacrypto>

X Siconbiol Simpósio de Controle Biológico, Brasília, DF, 30 de junho a 04 de julho de 2007. Informações: <http://siconbiol.cenargen.embrapa.br>

13th International Congress of Immunology, Rio de Janeiro, 21 a 25 de agosto de 2007. Informações: www.immunorio2007.org.br

24º Congresso Brasileiro de Microbiologia, Brasília, DF, 3 a 6 de outubro de 2007. Informações: www.sbmicrobiologia.org.br

XVIII Congreso de la Federación Latinoamericana de Parasitología (FLAP), Isla de Margarita, Venezuela, 21 a 25 de outubro de 2007. Informações: www.flap2007.com

XX Congresso Brasileiro de Parasitologia, Recife, PE, 28 de outubro a 01 de novembro de 2007. Informações: silferreira@icb.upe.br