

ANTÍGENO AUSTRÁLIA EM HEPATITES AGUDAS A VÍRUS E LEPTOSPIROSES EM SALVADOR, BAHIA

L. G. LYRA (1), G. REBOUÇAS (1), A. F. M. FONTES (2), M. BARBOSA (2), A. PEIXINHO (2)
e E. BARBOSA (2)

RESUMO

O antígeno Austrália (Au) foi pesquisado no soro de 127 pacientes com Hepatite por Vírus e 40 pacientes com Leptospirose, internados em um hospital para doenças infecto-contagiosas em Salvador, Bahia. Au estava ausente em todos os pacientes com hepatite abaixo dos 14 anos de idade e presente em 78% dos pacientes acima dos 40 anos, enquanto que entre 20 e 40 anos a distribuição foi semelhante para os soros positivos e negativos. Entre os pacientes com leptospirose a incidência de antígeno Au não se mostrou diferente daquela observada na população em geral. Não pareceu haver correlação entre a presença de antígeno Austrália e o quadro clínico e laboratorial das hepatites. A presença transitória do antígeno no sangue foi importante para confirmar o diagnóstico em casos em que as transaminases se mantiveram permanentemente em níveis pouco elevados.

INTRODUÇÃO

Desde a descoberta do Antígeno Austrália (Au) em 1964 por BLUMBERG^{7, 8}, vários trabalhos surgiram na literatura trazendo inestimável contribuição à hepatologia.

PRINCE^{26, 28} foi quem inicialmente relacionou o Au com a então chamada Hepatite por Soro Homólogo (SH). Investigações posteriores foram concordantes, levando a admitir o Au como um agente infeccioso, correspondendo em parte ao vírus da Hepatite B, podendo portanto causar hepatite no homem. Estas conclusões basearam-se nas seguintes observações: 1) Associação estatística da presença do Au nos quadros de hepatites agudas, sendo por esta razão também denominado de ANTÍGENO ASSOCIADO À HEPATITE, ANTÍGENO DA HEPATITE B e ANTÍGENO SH^{6, 9, 33}; 2) características do Au na microscopia eletrônica, semelhantes às de um vírus^{4,}

^{5, 10, 16}; 3) presença de Ácido Ribonucléico no Au¹⁷; 4) presença de Au no núcleo de células hepáticas de pacientes com hepatite B, e com sorologia positiva para o mesmo²³; 5) transmissão do antígeno (Au) em macacos²²; 6) transmissão do antígeno no homem via transfusões sanguíneas^{14, 25}; 7) biopsias hepáticas realizadas em portadores assintomáticos de Antígeno Austrália, mostraram frequentemente alterações inflamatórias do parênquima hepático^{11, 12, 29, 31}.

KRUGMAN & GILES^{13, 18, 20}, através as já tradicionais cepas MS-1 e MS-2 caracterizaram muito bem os dois tipos de hepatite, independentemente da via de transmissão: a) hepatite de curto período de incubação (15-50 dias), correspondendo a cepa MS-1, e ausência de antigenemia Au (Hepatite por

- (1) Do Departamento de Medicina Interna, Disciplina de Gastroenterologia, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia, Hospital Prof. Edgard Santos, Salvador, Bahia, Brasil
- (2) Aluno do Curso de Mestrado em Medicina Interna da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia
- (3) Aluno da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia

Vírus A); b) hepatite de longo período de incubação (60-160 dias), da cepa MS-2 com presença de Au (Hepatite por Vírus B).

Ressalve-se que baseando-se apenas no período de incubação haverá uma faixa em que os resultados se sobrepõem, além de não ser sempre fácil classificar um caso individual usando-se este parâmetro³².

A incidência de Au em países tropicais é relativamente alta, e diversos fatores têm sido postulados como determinantes destes índices²⁷. Em São Paulo temos uma prevalência de 0,8% nos doadores de banco de sangue⁴.

O nosso trabalho teve por objetivo, determinar a ocorrência de Au nas hepatites virais agudas, e leptospiroses, de pacientes hospitalizados num dispensário para doenças infecto-contagiosas, na cidade de Salvador, Bahia. Infelizmente, em face às limitações financeiras dessa Instituição, não pudemos obter um seguimento adequado destes casos, pois a maioria dos pacientes teve alta ainda na fase icterica. Devido a estes fatos nos dedicaremos mais a comentários sobre a fase inicial da doença.

MATERIAL E MÉTODOS

Durante os meses de fevereiro a julho de 1974 todos os pacientes com hepatite aguda por vírus internados no Hospital Couto Maia foram estudados, perfazendo um total de 127 casos.

Quase que invariavelmente no dia imediato à admissão era retirado sangue para pesquisa de Antígeno Austrália, bilirrubinas, transaminases e leucograma. Todos os doentes tiveram uma ficha individual em que constava idade, sexo, dados epidemiológicos, sintomas prodrômicos, evolução e exame físico. As bilirrubinas foram determinadas no Hospital Couto Maia pelo método de MALLOY-EVELYN e as transaminases pelo método Sigma e expressas em unidades Frankel.

Paralelamente, neste mesmo período, retiramos soro para pesquisa de Au em 40 pacientes portadores de Leptospirose. A sorologia para leptospirose foi determinada através o método de soro-aglutinação microscópica, com leitura em campo escuro, e diluições iniciais de 1/200³⁰.

O Antígeno Austrália foi detectado pelo método da imunoelctroforese cruzada^{3, 15}, desenvolvida em meio de Agarose, usando-se solução tampão de veronal 0,05 M ao pH 8,2. A fonte de energia foi de fabricação "Hyland", como também os anticorpos empregados. Todas as determinações foram feitas a 40 m A, durante o tempo de 50 minutos, usando-se sempre para cada teste um soro controle que temos em nosso laboratório, já devidamente identificado e confirmado na Universidade de Yale (EEUU) pelo método de radioimunoensaio.

RESULTADOS

Dos 127 pacientes com Hepatite viral aguda, 46 foram positivos para Au e em 81 não detectamos o antígeno, evidenciando-se, portanto, uma positividade de 36,2%.

A Tabela I caracteriza os 127 pacientes segundo o sexo, faixa etária e presença de Antígeno Austrália. Observamos que não houve diferença significativa quanto ao sexo, porém a distribuição etária mostrou-se bastante importante na prevalência de Au nas hepatites agudas, conforme pode ser observado na Tabela II e Fig. 1. Assim, dos 46 pacientes Au positivos nenhum se situou na faixa de 0 a 9 anos, e apenas 8 foram encontrados na faixa de 10 a 19 anos. Os restantes 38 doentes tinham idade superior a 20 anos, sendo que 7 estavam acima dos 40 anos. O mais jovem paciente Au positivo tinha 14 anos e o mais idoso 60 anos. No grupo Au negativo o mais jovem paciente tinha 10 meses de idade e o mais velho 49 anos.

Dos 46 pacientes Au positivos, 13 eram pretos, 16 mulatos e 17 brancos; enquanto que dos 81 Au negativos, 15 eram pretos, 35 mulatos e 31 brancos.

A tentativa de determinar a via de transmissão teve que ser desprezada devido a informações imprecisas. O período prodrômico pareceu-nos idêntico nos 2 grupos, variando entre 1 e 15 dias, mas da mesma forma, estes dados careceram de melhor grau de informações. Dores articulares foram relatadas na proporção de 34% para os pacientes Au positivos e 24% para os Au negativos.

TABELA I

Distribuição de frequência do Antígeno Austrália por sexo e faixa etária em 127 pacientes com Hepatite Aguda por Vírus, em Salvador, Bahia

Faixa etária (anos)	Pacientes Au negativos		Pacientes Au positivos		Total
	Sexo		Sexo		
	M	F	M	F	
0 — 9	23	8	0	0	31
10 — 19	5	6	3	5	19
20 — 29	8	19	14	9	50
30 — 39	8	2	5	3	18
40 — 49	2	0	2	2	6
> 50	0	0	1	2	3
Total	46	35	25	21	127

TABELA II

Percentual dos grupos Au Positivo e Au Negativo segundo as faixas etárias nos 127 pacientes com Hepatite por Vírus

Grupo etário (anos)	Grupo Au negativo (%)	Grupo Au positivo (%)
0 — 9	100	0
10 — 19	48	42
20 — 29	44	46
30 — 39	46	44
40 — 49	34	66
> 50	0	100

TABELA III

Valores de TGP nos grupos de pacientes com hepatite por Vírus, no momento em que determinamos o Antígeno Au

Níveis séricos em UF/ml	Grupo Au negativo (%)	Grupo Au positivo (%)
0 — 499	40,8	26,1
500 — 999	35,8	41,3
> — 1.000	23,4	32,6

UF = Unidade Frankel

TABELA IV

Valores de TGO nos grupos de pacientes com Hepatite por Vírus

Níveis séricos em UF/ml	Grupo Au negativo (%)	Grupo Au positivo (%)
0 — 499	56	35,5
500 — 999	34	37,8
> — 1.000	10	26,7

UF = Unidade Frankel

TABELA V

Valores de Bilirrubinas nos grupos de pacientes com Hepatite por Vírus, no momento em que determinamos o Antígeno Au

Níveis séricos em mg/100 ml	Grupo Au negativo (%)	Grupo Au positivo (%)
0 — 5,9	52,5	32,6
6 — 11,9	28,1	45,6
> 12	19,4	21,8

TABELA VI

Fase em que foi determinado o Ag Au em 110 pacientes com Hepatite por Vírus

Duração da icterícia	Pacientes Au negativos	Pacientes Au positivos	Total
0 — 10 dias	60	24	84
11 — 21 dias	7	10	17
> 21 dias	3	6	9
Total	70	40	110

TABELA VII

Valores de Bilirrubinas nos 40 pacientes com Leptospirose

Níveis séricos em mg/100 ml	N.º de pacientes (%)
0 — 5,9	18,0
6 — 11,9	33,3
> 12	48,7

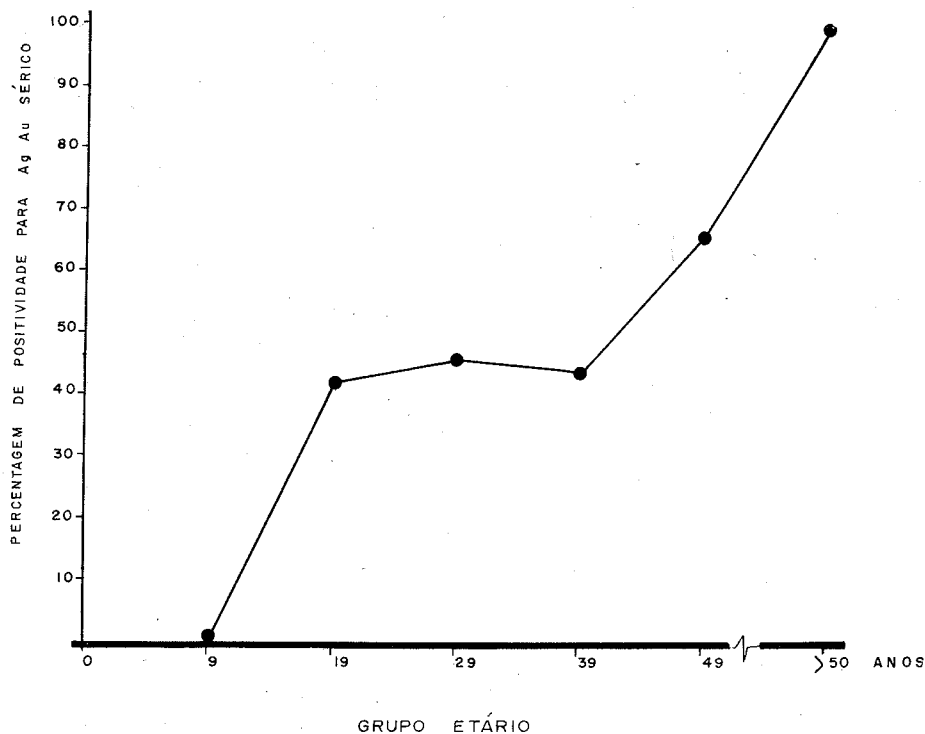


Fig. 1 — Correlação entre a presença de Antígeno Austrália e o grupo etário em 127 pacientes com Hepatite Aguda por Vírus em Salvador - Bahia

No grupo Au positivo tivemos 65,5% de leucogramas normais (entre 5.000 e 10.000 leucócitos), 20% com leucopenia (inferior a 5.000) e 14,5% com leucocitose (superior a 10.000). No grupo Au negativo verificamos 49,4% normais, 16,2% com leucopenia e 34,4% com leucocitose.

Os valores de Bilirrubinas, TGP e TGO, quando da retirada de sangue para dosagem de Au, estão representados nas Tabelas III, IV e V. Como colhíamos sangue no dia imediato à admissão do paciente, estes valores correspondem às determinações iniciais realizadas no Hospital Couto Maia. Em 2 pacientes do grupo Au positivo as transaminases cursaram em níveis baixos. No primeiro o valor máximo da TGP foi de 180 u, normalizando-se em 20 dias. No segundo a ascensão máxima foi de 78 u (TGP), normalizando-se em 15 dias. Nestes dois casos a permanência de Au foi transitória, desaparecendo do sangue com a normalização das enzimas. No grupo Au negativo níveis de

TGP entre 140 e 180 u, foram observados em apenas 3 pacientes.

Nos 2 grupos, quando ocorriam baixos índices de TGP, a TGO permanecia em níveis equivalentes à pirúvica, ou um pouco inferiores.

A Tabela VI caracteriza a duração da icterícia no momento em que foi determinado o Au. Dezesete pacientes não foram incluídos devido a dúvidas nos dados obtidos. Dos 3 óbitos ocorridos entre os portadores de hepatite, 2 eram Au positivos.

Finalmente a Tabela VII mostra os níveis de bilirrubinas nos 40 pacientes com Leptospirose, todos com sorologia específica positiva, sendo que os títulos variaram entre 1/200 a 1/12.800. Em apenas 2 casos as transaminases ultrapassaram o nível de 500 unidades, porém a maioria dos doentes (86,5%) apresentou índices inferiores a 200 unidades, com a TGO frequentemente em valores mais elevados do que a TGP. Antígeno Austrália foi encontrado somente em

1 paciente deste grupo, o que corresponde a uma prevalência de 2,5%.

COMENTÁRIOS

A prevalência global de Antígeno Austrália nas hepatites agudas do Hospital Couto Maia (36,2%), não reflete os índices reais da população de adultos. Ao analisarmos a Fig. 1 e Tabelas I e II, observamos que as hepatites em crianças até os 14 anos de idade foram 100% Au negativas (vírus A), enquanto que na faixa de 20 a 40 anos as probabilidades foram praticamente iguais para o vírus A ou vírus B, e nos pacientes idosos (acima de 40 anos) a maioria das hepatites foi determinada por vírus B (Au positivos).

No entanto, não podemos deixar de levar em consideração dois aspectos: 1) que níveis bem baixos de Au podem não ser detectados, daí só os resultados positivos terem valor diagnóstico; 2) o método por nós utilizado, imunoelctrosmoforescência (ou eletroforese cruzada), embora sendo mais sensível do que a imunodifusão de Ouchterlony, não tem a mesma sensibilidade que, notadamente, a hemoaglutinação e o radioimunoensaio.

Parece-nos razoável, portanto, supor que o número de pacientes Au positivos deveria ser mais elevado do que o encontrado, e com isto podemos extrapolar que a Hepatite viral dos adultos que se dirigiram ao Hospital Couto Maia é, na sua maioria, causada pelo vírus B. Evidentemente estamos nos referindo à prevalência de Au nas hepatites de uma área urbana onde o problema é sem dúvida endêmico. Num surto epidêmico, mesmo em adultos, seria de se esperar que o vírus A fosse o agente causador, conforme tem sido demonstrado em outras áreas²⁴.

Embora em algumas séries haja nítida predominância de Hepatites por vírus B em homens²¹, em nossa casuística não houve diferença significativa quanto ao sexo.

A literatura tem mostrado que na grande maioria dos casos o aparecimento do Antígeno é transitório, ocorrendo ainda nos prodromos, precedendo a fase icterícia. Assim temos maior chance de detectar Au quando a coleta de sangue é realizada na fase inicial da icterícia. A Tabela VI mostra que em 110 pacientes, 84 (76,3%) tiveram a pes-

quisa de Au feita nos 10 primeiros dias de icterícia, portanto na faixa em que invariavelmente o Antígeno estaria presente. Embora o grupo das leptospiroses tenha sido uma série pequena (40 pacientes) para avaliar a prevalência de Au, a observação de apenas um caso positivo serve como um bom controle numa doença que também leva a envolvimento hepático e icterícia. A prevalência de antígeno Au entre os casos de leptospirose (2,5%) parece ser semelhante à da população em geral nesta área, segundo mostram dados preliminares de outro estudo que estamos realizando entre doadores de sangue.

ALPERT & col.² demonstraram que nas hepatites Au positivas o quadro de artropatia com urticárias que às vezes se desenvolve no início da doença é acompanhado de baixa de complemento, sugerindo um comportamento semelhante à Doença do Soro. Nossos dados sobre artralgia não puderam ser melhor analisados por dois motivos: 1) informação inadequada dos pacientes; 2) os doentes chegavam ao hospital já na fase icterícia. Mas chamou-nos a atenção, que ao exame físico, não encontramos nenhum quadro de artrite com edema local, embora houvesse queixas de dores musculares e artralgias generalizadas.

Nos comentários finais sobre o Seminário de Hepatite Viral realizado em Paris, 1972, Krugman destacou que a Hepatite por Vírus A tem geralmente início abrupto com febre alta e elevação de transaminases que geralmente não excede a 3 semanas, enquanto que nas Hepatites por vírus B o início tende a ser insidioso, com uma transaminasemia mais prolongada, geralmente ultrapassando 30 dias de evolução¹⁹. Infelizmente, devido às condições locais do Hospital Couto Maia, conforme já frisamos na introdução deste trabalho, não pudemos observar a evolução de nossos pacientes, e sua tendência ou não à cronicidade, especialmente nos casos de afecção por vírus B, fato que reconhecemos ser de extrema importância.

Em conclusão, ressaltamos que a pesquisa de Au, quando positiva, traz valiosa contribuição não só para a caracterização do vírus da hepatite, como também para a confirmação do diagnóstico nos doentes que têm dis-

creta elevação de transaminases e antigenemia transitória. Como exemplo desta última afirmativa, ilustramos dois casos da nossa série em que as transaminases no 1.º paciente não ultrapassaram a 80 unidades e no 2.º não foram superiores a 180 unidades, mas a presença de Au foi transitória, acompanhando a elevação das enzimas. A persistência da antigenemia mesmo após a normalização das bilirrubinas e enzimas poderá refletir cronicidade do processo. A baixa prevalência do Antígeno Austrália nos pacientes com Leptospirose, evidencia a importância desse teste no diagnóstico diferencial entre hepatites e leptospiroses.

SUMMARY

Australia antigen in acute viral hepatitis and leptospirosis, in Salvador, Brazil

Australia antigen (Au) was searched for among 127 consecutive cases of viral hepatitis and 40 cases of leptospirosis admitted to an infectious disease hospital in Salvador, Bahia, Brazil.

Australia antigen was absent from the blood of all cases of hepatitis below the age of 14, and present in 78% of the cases above 40 years of age, while between the ages of 20 and 40 the cases were evenly divided between positive and negative ones. Among the cases of leptospirosis the incidence of Australia antigen (2.5%) was not different from the general population.

There was no significant difference in the clinical and laboratory picture of the Au positive and negative cases. A transient positivity for the Australia antigen seemed to be important to confirm the diagnosis of viral hepatitis in cases which coursed with low transaminase levels.

AGRADECIMENTOS

Desejamos agradecer as seguintes pessoas que nos ajudaram na realização deste trabalho: Dr. Genaro Miranda Filho, Diretor do Hospital Couto Maia; Dr. Jobir da Silva Brasileiro, Assessor Técnico do Hospital Cou-

to Maia; Dr. Emerson Spinola e Prof. Cícero Adolpho da Silva, Diretores do Hospital Prof. Edgard Santos da Universidade Federal da Bahia; Dr. Luís Carlos Santos, e Dras. Vitória Badaró e Silverina Garrido, todos responsáveis pelo Laboratório do Hospital Couto Maia.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. ALMEIDA, J. D. — Electron microscopic observations and speculations on Australia Antigen. *Post. Grad. Med. J.* 47:483, 1971.
2. ALPERT, E.; ISSELBACHER, K. J. & SHUR, P. H. — The pathogenesis of arthritis associated with viral Hepatitis. *N.E.J.M.* 285: 185-189, 1971.
3. ALTER, H. J.; HOLLAND, P. V. & PURCELL, R. H. — Counterelectrophoresis for detection of hepatitis associated antigen: Methodology and comparison with gel diffusion and complement fixation. *J. Lab. Clin. Med.* 77:1000-1010, 1971.
4. ANTONÁCIO, F. — *Antígeno Austrália em doadores de sangue*. [Tese de doutoramento]. Faculdade de Medicina de São Paulo, 1971.
5. BAYER, M. E.; BLUMBERG, B. S. & WERNER, B. — Particles associated with Australia antigen in the sera of patients with leukemia, Down's syndrome and hepatitis. *Nature (London)* 318:1057-1059, 1968.
6. BLUMBERG, B. S.; STUNICK, A. I.; LONDON, W. T. et al. — Current concepts: Australia Antigen and hepatitis. *N.E.J.M.* 283:349-354, 1970.
7. BLUMBERG, B. S.; ALTER, H. J. & VISNICH, S. — A "New" Antigen in leukemia sera. *J.A.M.A.* 191:541-546, 1965.
8. BLUMBERG, B. S. — Polymorphismes of the serum proteins and the development of iso-precipitins in transfused patients. *Bull. Ny. Acad. Med.* 40:377-386, 1964.
9. COSSART, E. Y. — Australia Antigen and Hepatitis: A Review. *J. Clin. Path.* 24: 394-403, 1971.
10. DANE, D. S.; CAMERON, C. H. & BRIGGS, M. — Virus-like particles in the serum of patients with Australia antigen-associated hepatitis. *Lancet* 1:695-698, 1970.
11. FEINMAN, S. V.; BERRIS, B. & SINCLAIR, J. C. — Relation of Hepatitis B antigen

- subtypes in symptom free carriers to geographical origin and liver abnormalities. *Lancet* 2:867-869, 1973.
12. GERSTLEY, B. J. S.; CUSTER, R. P.; BLUMBERG, B. S. et al. — Liver biopsies in patients with and without Australia Antigen. *Arch. Path.* 93:366-371, 1972.
 13. GILES, J. P.; McCOLLUM, R. W.; BERNDTSON, L. W. J. et al. — Viral Hepatitis: Relation of Australia SH antigen to the Willowbrook MS-2 strain. *N.E.J.M.* 281:1119-1122, 1969.
 14. GOCKE, D. J. & KAVEY, U. B. — Hepatitis antigen. Correlation with disease and infectivity of blood donors. *Lancet* 1:1055-1059, 1969.
 15. GOCKE, D. J. & HOWE, R. — Rapid detection of Australia Antigen by counter immunoelectrophoresis. *J. Immunol.* 104:1031-1034, 1970.
 16. HIRSCHMAN, R. J.; SCHULMAN, N. R.; BARKER, L. F. et al. — Virus like particles in sera of patients with infectious and serum hepatitis. *J.A.M.A.* 208:1667-1670, 1969.
 17. JOZWIAK, W.; KOSCIELAK, J.; MADALINISKI, K. et al. — RNA of Australia Antigen. *Nature New Biol.* 229:92-94, 1971.
 18. KRUGMAN, S.; GILES, J. P. & HAMMOND, J. — Infectious Hepatitis: Evidence for two distinctive clinical, epidemiological, and immunological types of infection. *J.A.M.A.* 200:365-373, 1967.
 19. KRUGMAN, S. — Summary of the seminar on viral Hepatitis. *Amer. J. Dis. Child.* 123:435-437, 1972.
 20. KRUGMAN, S. & GILES, J. P. — Viral Hepatitis: New light on an old disease. *J.A.M.A.* 212:1019-1029, 1970.
 21. LEWIS, J.; BRANDON, J. M.; GORENO, T. J. & MAXWELL, N. G. — Hepatitis B. A study of 200 cases Positive for the Hepatitis B Antigen. *Amer. J. Dig. Dis.* 18:921-929, 1973.
 22. LONDON, W. T.; MILLMAN, J.; STUNICK, A. I. et al. — Transmission, replication, and passage of Australia antigen in African green monkeys (vervets). *Clin. Res.* 18:536, 1970.
 23. MILLMAN, I.; ZAVATONE, V.; GERSTLEY, B. J. S. et al. — Australia Antigen detected in the nuclei of liver cells of patients with viral hepatitis, detected by the fluorescent antibody technique. *Nature (London)* 215:181-184, 1969.
 24. MORSE, L. J. et al. — The Holy Cross College Football Team hepatitis outbreak. *J.A.M.A.* 219:706-708, 1972.
 25. OKOCHI, K. & MURAKAMI, S. — Observations on Australia antigen in Japanese. *Vox Sang.* 15:374, 1968.
 26. PRINCE, A. M. — An antigen detected in the blood during the incubation period of serum hepatitis. *Proc. Nat. Acad. Sci. (USA)* 60:814-821, 1968.
 27. PRINCE, A. M. — Prevalence of serum hepatitis-related Antigen (SH) in different geographic regions. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.* 19:872-879, 1970.
 28. PRINCE, A. M. — Relation of Australia and SH antigens. *Lancet* 2:462, 1968.
 29. RUSSEL, R. I. et al. — A study of hepatic disease in Australia Antigen and antibody-positive blood donors. *Digest. Dis.* 19:113-121, 1974.
 30. SANTA ROSA, C. A. — Diagnóstico laboratorial das Leptospiroses. *Rev. Microbiol.* 1:97-109, 1970.
 31. SINGLETON, J. W.; FITCH, R. A.; MERRILL, D. A.; KOHLER, P. F. & RETTBERG, W. A. H. — Liver Disease in Australia Antigen positive blood donors. *Lancet* 2:785-787, 1971.
 32. STUNICK, A. I.; SENIOR, J. R.; GOESER, E. & MILLMAN, I. — Similarity of hepatitis following transfusion of Australia antigen-positive and negative blood. *Lancet* 1:461-463, 1973.
 33. STUNICK, A. I.; LONDON, W. T.; MILLMAN, I. et al. — Viral Hepatitis: Revised concepts as a result of the study of Australia Antigen. *Med. Clin. N. Amer.* 54:805-817, 1970.

Recebido para publicação em 29/11/1974.