

**ARTIGO ORIGINAL**

## *Hepatite pelo vírus C (HCV) em crianças e adolescentes hemofílicos*

### *Hepatitis C virus (HCV) in children and adolescent hemophiliacs*

Lena V.C. Peres<sup>1</sup>, Regina C.M. Succì<sup>2</sup>, Gilberta Bensabath<sup>3</sup>, Manoel C.P. Soares<sup>3</sup>, Ana S.L. Saraiva<sup>4</sup>

**Resumo**

**Objetivo:** Avaliar a soroprevalência de infecção pelo HCV entre hemofílicos no Estado do Pará e a possível relação com nível sérico de enzimas hepáticas, tipo de hemofilia, idade, gravidade, combinação e tipo de tratamento e data de início de tratamento com hemoderivados.

**Métodos:** Estudo epidemiológico com corte transversal, analisando 62 pacientes hemofílicos do Centro de Hemoterapia do Pará (HEMOPA), nascidos a partir de 01/01/80, através de revisão de prontuário, exame físico e exames laboratoriais: Anti-HCV (ELISA 3ª geração), Reação de cadeia de polimerase - PCR - (HCV-RNA) e dosagem de níveis séricos de transaminases (ALT e AST). A análise estatística dos dados foi feita aplicando os testes do qui-quadrado e o teste exato de Fisher, considerando-se significantes os resultados de  $p \leq 0,05$ .

**Resultados:** Dos 62 pacientes analisados, 48,4% (n=30) eram soropositivos para o HCV. Dentre estes pacientes, 43,3% (n=13) apresentavam viremia com detecção de RNA viral pela técnica de PCR. A infecção pelo HCV se relacionou com data de início de tratamento anterior a 1993 ( $p=0,0005$ ); com o tipo de hemofilia, sendo o tipo A mais freqüente ( $p=0,028$ ); com gravidade, sendo mais freqüente na forma moderada ( $p=0,026$ ); e com faixa etária, sendo mais freqüente acima dos 5 anos de idade ( $p=0,025$ ).

**Conclusões:** A infecção pelo HCV entre hemofílicos no Estado do Pará é elevada (48,4%) e se relacionou com início de tratamento anterior a 1993, quando se iniciou a triagem sorológica obrigatória para HCV nos bancos de sangue no Brasil. É também significativamente mais freqüente entre crianças com idade superior a 5 anos, com hemofilia do tipo A e com hemofilia de gravidade moderada.

*J. pediatr. (Rio J.). 1998; 74(4): 325-332: hepatite, hemofilia, doença de Christmas.*

**Abstract**

**Objective:** To evaluate the prevalence of infection by HCV among hemophiliacs in the State of Pará (Brazil), and its possible relation to hepatic enzymes serum level, type of hemophilia involved, age, level of severity, kinds and combinations of treatment, as well as date in which treatment with hemoderivates was started.

**Methods:** Cross-sectional epidemiological investigation, analyzing 62 hemophilic patients of the Centro de Hemoterapia do Pará (HEMOPA), all born after 01/01/80, by means of the review of the medical records, physical examination and laboratory tests: Anti-HCV (ELISA 3.0), polymerase chain reaction - PCR - (HCV-RNA), and dosage of transaminases serum levels. Statistical analysis was carried out using Chi-square and Fisher's Exact Test, the results being considered significant if  $p \leq 0.05$ .

**Results:** Out of the 62 patients analyzed, 48.4% (n=30) were HCV positive. Among these patients, 43.3% (n=13) presented viraemia with detection of viral RNA using the PCR technique. HCV infection was related to the condition beginning of treatment before 1993 ( $p=0.0005$ ); the type of hemophilia, being type A more frequent ( $p=0.028$ ); the level of severity, with higher frequency in the moderate condition ( $p=0.026$ ); and age, with higher frequency among those who were older than 5 years of age ( $p=0.025$ ).

**Conclusion:** Infection by HCV among hemophiliacs in the State of Pará is high (48.4%) and was related to the beginning of the treatment before 1993, when obligatory serological trial for HCV was introduced in Brazilian blood banks. It is also significantly more frequent in children over five, with type A hemophilia of moderate gravity.

*J. pediatr. (Rio J.). 1998; 74(4):325-332: hepatitis, hemophilia, Christmas disease.*

**Introdução**

O efeito indesejável mais notório das transfusões sanguíneas é a aquisição de hepatites virais. As múltiplas exposições dos hemofílicos ao uso de derivados do sangue colocam este grupo em extremo risco na aquisição destas hepatites. Comprovadamente implicados nas hepatites pós-transfusionais, desenvolvidas pelos hemofílicos, temos o vírus A (HAV - hepatitis A virus), o vírus B (HBV - hepatitis B virus), o vírus D (HDV - hepatitis D virus) e o vírus C

1. Mestre em Pediatria pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)/ Escola Paulista de Medicina (EPM) e Prof. Auxiliar de Medicina Comunitária da Universidade do Estado do Pará (UEPA)
2. Prof. Adjunto da Disciplina de Infectologia Pediátrica do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)/ Escola Paulista de Medicina (EPM)
3. Pesquisadores do Serviço de Hepatopatias do Inst. Evandro Chagas.
4. Responsável pelo Serviço de Hemofilia do Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará (HEMOPA).

(HCV- hepatitis C virus)<sup>1,2</sup>. Atualmente o vírus GB tem sido associado também a hepatites pós-transfusionais<sup>3</sup>.

Reconhecida anteriormente como não-A, não-B (HNANB), a hepatite pelo vírus C sempre esteve associada a transfusões, sendo responsável por alterações histológicas hepáticas crônicas que ocorrem em 70% dos casos, mesmo entre os portadores assintomáticos do vírus<sup>4</sup> que podem evoluir para cirrose ou carcinoma hepatocelular (HCC)<sup>5</sup>.

O principal vírus responsável por hepatites transfusionais não-A, não-B foi identificado em 1989 como um vírus RNA, nomeado de vírus da hepatite C com seu genoma sugerindo alguma analogia com os Flavivirus<sup>6</sup>.

Entre as crianças, os grupos mais vulneráveis à infecção pelo HCV são os portadores de distúrbios sanguíneos que necessitem de transfusões como hemofílicos, talassêmicos e portadores de doença de Von Willebrand, pacientes com insuficiência renal em hemodiálise, crianças com leucemias e outros cânceres, crianças transplantadas, populações de crianças institucionalizadas, crianças nascidas de mães com anti-HCV<sup>7</sup>. A transmissão perinatal apresenta taxas de infecção entre 10-25% em crianças filhas de mães HCV positivas<sup>8</sup>. Esta taxa de soropositividade entre pacientes filhos de mães com co-infecção HIV (vírus da imunodeficiência humana) e HCV pode chegar a 30,7%<sup>9</sup>.

O quadro clínico da infecção pelo HCV pode ser indistinguível ao das outras hepatites por vírus hepatotrópicos, podendo apresentar formas agudas, fulminante e crônica. As conseqüências mais graves da infecção pelo HCV estão no desenvolvimento de formas crônicas que podem evoluir para cirrose. Doença crônica pelo HCV não é comumente encontrada entre crianças, provavelmente devido à lenta progressão do curso da doença<sup>10</sup>.

Atualmente, apesar das pesquisas em torno de medidas terapêuticas para eliminar o HCV, ainda não existe um tratamento eficaz desta infecção.

O objetivo deste trabalho é avaliar a prevalência de infecção pelo HCV em pacientes hemofílicos no Estado do Pará, nascidos a partir de 1º de janeiro de 1980 e relacionar a infecção pelo HCV com alterações do exame físico, taxas séricas de enzimas hepáticas (alaninoaminotransferase-ALT e aspartatoaminotransferase-AST), tipo de hemofilia, gravidade da hemofilia, idade, combinação/tipo de tratamento e data de início do tratamento com hemoderivados.

## Métodos

Todos os procedimentos foram aprovados pelo comitê de ética em pesquisa das instituições envolvidas.

**Pacientes:** a seleção foi realizada a partir do universo de pacientes hemofílicos cadastrados na Centro de Hemoterapia do Pará (HEMOPA). O HEMOPA está vinculado à Secretaria de Estado de Saúde do Pará e é responsável, neste Estado, pela gestão da política nacional da coordenação de sangue e hemoderivados do Ministério da Saúde. O HEMOPA - Belém, cadastrou até janeiro de 1996, 274

pacientes hemofílicos tipo A e hemofílicos tipo B pertencentes a todo o Estado do Pará, dos quais 108 eram nascidos a partir de 1º de janeiro de 1980. Todas as crianças cadastradas e acompanhadas no HEMOPA recebem terapia de reposição curativa ou profilática, na forma de concentrado de fatores de alta pureza, pureza intermediária, crioprecipitado e plasma fresco, conforme prescrição da equipe médica deste hemocentro.

Dos os 108 pacientes nascidos a partir de 01/01/80 até 31/12/95 convocados através de carta e/ou telefonema para consulta e coleta sanguínea no próprio HEMOPA - BELÉM, no período de 2 de janeiro a 29 de março de 1996, compareceram 62 crianças, hemofílicos dos tipo A e B, com seus responsáveis, que autorizaram suas participações nesta pesquisa. Dos 56 pacientes que não compareceram seis justificaram a ausência por mudança de cidade, 15 as cartas retornaram, com justificativa de mudança de endereço e 35 não justificaram a ausência. Dos pacientes que compareceram, todos foram submetidos à análise de prontuário, entrevista médica e exame físico, realizados pela pesquisadora. Na entrevista, foram colhidos os seguintes dados: idade atual, sexo, história clínica. Os dados como tipo de hemofilia, gravidade, data de início de tratamento no HEMOPA, tipo de unidades recebidas foram fornecidos pelo HEMOPA.

**Método:** todos os 62 pacientes foram submetidos à coleta sanguínea (10ml). O material coletado foi centrifugado e o soro foi armazenado a - 70°C antes da realização dos testes. O soro foi identificado e enviado ao Instituto Evandro Chagas (IEC) - Belém-PA, onde foram realizados todos os testes bioquímicos, sorológicos e virológicos.

Os testes bioquímicos, dosagem de ALT e AST, foram realizados por método cinético automatizado e os valores normais foram considerados levando em conta o sexo e a faixa etária.

Para detectar anticorpos do HCV, o teste sorológico utilizado foi um teste ELISA-3ª geração (Anti-HCV - ORTHO® 3.0). Este teste inclui antígenos do núcleo e das regiões NS3, NS4 e NS5, sendo assim mais sensível e específico que os das gerações anteriores. A Pesquisa do RNA do vírus da hepatite C (HCV-RNA) foi realizada por técnica de transcriptase reversa em reação em cadeia da polimerase (RT-PCR), por meio do *kit* AMPLICOR HCV™ (ROCHE®). Este *kit* utiliza primers de uma seqüência altamente conservada de 244 nucleotídeos, da região 5' não codificadora do HCV<sup>11</sup>. A amplificação foi efetuada com auxílio de um termociclador PERKIN ELMER® 2400. A detecção colorimétrica foi realizada a partir da captura e hibridização em microplacas, obedecendo os critérios de leitura e interpretação dos resultados conforme orientação do fabricante.

Para detecção de anticorpos do vírus da imunodeficiência humana (HIV) foi utilizado o método ELISA.

Os resultados obtidos foram analisados estatisticamente através do teste do Qui-quadrado e do teste exato de Fisher.

## Resultados

As características gerais dos pacientes incluídos neste trabalho, apresentadas na Tabela 1, demonstraram que sua maioria, 59 (95,2%), são do sexo masculino e três (4,8%) do sexo feminino, com idade variando entre nove meses e 15 anos (mediana de 9 anos). Em relação ao tipo de hemofilia, houve predominância do tipo A, com 49 (79%) pacientes, sobre o tipo B, com apenas 13 (21%) pacientes. Quanto à gravidade desta patologia, a maioria dos pacientes encontra-se nos grupos de doença leve com 26 (41,9%) e moderada com 32 (51,6%), sendo apenas quatro (6,5%) do grupo de doença grave. No que se refere ao tratamento, observou-se que 54 pacientes (87,1%) utilizaram concentrado de fatores de coagulação de alta pureza, 55 pacientes (88,7%) crioprecipitado e 34 pacientes (54,8%) plasma fresco congelado. Como pode-se observar, alguns pacien-

**Tabela 1** - Características gerais dos 62 pacientes estudados

	N	%
<b>Sexo</b>		
- Masculino	59	(95,2)
- Feminino	3	(4,8)
<b>Grupo Etário</b>		
- Nascidos de 1980-1992	57	(92,0)
- Nascidos de 1993-1995	05	(8,0)
<b>Tipo de Hemofilia</b>		
- A	49	(79,0)
- B	13	(21,0)
<b>Gravidade da Hemofilia</b>		
- Leve	26	(41,9)
- Moderada	32	(51,6)
- Severa	04	(6,5)
<b>Tipo de Tratamento(*)</b>		
- Trat. 1	54	(87,1)
- Trat. 2	55	(88,7)
- Trat. 3	34	(54,8)
<b>Tratamentos Combinados(£)</b>		
- Sem Comb.	07	(11,3)
- Comb. 2	32	(51,6)
- Comb. 3	23	(37,1)
<b>Tratamento Anterior ao HEMOPA</b>		
- Não	52	(83,9)
- Sim	10	(16,1)
<b>Uso Progresso ou Atual de IG(†)</b>	0 (zero)	0 (zero)
<b>Sinais Positivos no Exame Físico</b>		
- hepatomegalia	06	(9,7)
- icterícia	02	(3,2)
- ausência de sinais	54	(87,1)

\* Trat.1, concentrado de fatores de coagulação de pureza alta e intermediária; Trat.2, crioprecipitado; Trat.3, plasma fresco congelado.

£ S/Comb., os que utilizaram apenas um tipo de tratamento; Comb.2, os que combinaram dois tipos de tratamento; Comb.3. os que combinaram três tipos de tratamento.

† Imunoglobulina.

tes utilizaram mais de um tipo de tratamento, sendo que apenas 7 pacientes (11,3%) utilizaram só um tipo de tratamento, enquanto 32 pacientes (51,6%) utilizaram dois tratamentos e 23 pacientes (37,1%) utilizaram a combinação de três tipos de tratamentos. Quanto à referência de manifestação clínica de hepatite progressiva, apenas um paciente (1,6%) referiu hepatite pelo HBV e apresentava Anti-HBs positivo e HCV-RNA negativo, e dois pacientes (3,2%) referiram exame positivo para hepatite pelo HCV, confirmando-se com HCV RNA positivo nos dois casos. Todos os 62 pacientes negaram uso progressivo ou atual de imunoglobulinas e, com relação à presença, no exame físico, de sinais e sintomas, possivelmente relacionados à infecção pelo HCV, apenas 6 pacientes apresentaram hepatomegalia, dois icterícia, sendo que a maioria, ou seja, 54 pacientes, não apresentava nenhuma alteração.

Quanto às características laboratoriais da amostra (Tabela 2), observamos que todos os pacientes não apresentaram infecção pelo HIV. No entanto, em relação ao HCV, 30 pacientes (48,4%) apresentavam Anti-HCV reagentes. Entre estas 30 crianças consideradas infectadas, foi pesquisado HCV-RNA e 13 pacientes (43,3%) foram positivos, devido a problemas técnicos, não foi possível a realização de HCV-RNA nos dois pacientes cujo Anti-HCV foi inconclusivo. Assim, estes dois não foram incluídos na análise estatística. Em relação à alteração da aminotransferases, apenas cinco crianças apresentaram níveis de ALT elevados e três, níveis de AST elevados.

A análise estatística da possível correlação da infecção pelo HCV com diversos parâmetros estudados, considerando-se como infectados pelo HCV os pacientes que apresentaram anti-HCV e/ou HCV-RNA, demonstrou que a infec-

**Tabela 2** - Características laboratoriais da amostra

	n	%
<b>HIV(ELISA)</b>		
- Negativo	62	100
- Positivo	0	0
<b>Anti-HCV (ELISA-3)</b>		
- Negativo	30	48,4
- Positivo	30	48,4
- Inconclusivo	02	3,2
<b>HCV RNA (n=30)</b>		
- Positivo	13	43,3
- Negativo	17	56,7
<b>ALT</b>		
- >40	05	8,7
- Média	21,7	
- Mediana	19	
<b>AST</b>		
- > 40	03	5,2
- Média	19,7	
- Mediana	18	

ção pelo HCV não pôde ser associada com as alterações de exame físico, com alterações de níveis de transaminases séricas, tipo e combinação de tratamento. Observamos também que, apesar da infecção pelo HCV ser mais freqüente entre os portadores de hemofilia A (Tabela 3), esta relação não foi evidenciada quando se usou como marcador o HCV-RNA (Tabela 4). Houve associação com gravidade da hemofilia, sendo mais freqüente entre os portadores de doença moderada ou severa (Tabela 5). Com relação à idade dos pacientes, a infecção pelo HCV aumentou significativamente com o aumento da faixa etária (Tabela 6). Ao dividirmos os pacientes em dois grupos, os que iniciaram o tratamento antes de 1993, ou seja, de 01 de janeiro de 1980 até 31 de dezembro de 1992, e os pacientes que iniciaram após 1993, ou seja, de 01 de janeiro de 1993 até 31 de dezembro de 1995, a infecção pelo HCV foi mais freqüente entre os pacientes que iniciaram o tratamento antes de 1993 (Tabela 7). Esta divisão levou em consideração o ano de início da triagem obrigatória de doadores para HCV, que foi em 1993.

etiológico das HNANB pós-transfusionais<sup>6</sup>, foi possível dar início à triagem sorológica para HCV de doadores de sangue e derivados. No Brasil, esta triagem foi introduzida a partir de 1993. São comumente utilizados na detecção do anti-HCV entre doadores, os teste ELISA-1 e ELISA-2 que apresentam problemas de especificidade, quando utilizados em população de baixo risco<sup>19</sup>. No Brasil a soroprevalência do HCV entre doadores de sangue no Rio de Janeiro foi 2,89%, utilizando-se o ELISA-1<sup>20</sup> e de 2,7% no Pará com o ELISA-2<sup>21</sup>. Atualmente o teste ELISA-3 é reconhecido como um dos melhores testes sorológicos para triagem de doadores, devido à sua especificidade ser superior à dos testes de gerações anteriores. Todavia, ainda é comum o encontro de resultados falso-positivos<sup>22</sup>.

Entre as crianças portadoras de hemofilia, é alto o risco de contrair o HCV, devido às múltiplas transfusões a que se submetem<sup>23</sup>. A lentidão com que a doença hepática crônica se manifesta torna infreqüente o encontro de crianças com hepatite crônica pelo HCV, entretanto a detecção

**Tabela 3** - Relação entre os resultados de Anti-HCV com o tipo de hemofilia

	Anti - HCV +	Anti - HCV -	Inconclusivo	Total
<b>Hemofilia A</b>	27	20	2	49
<b>Hemofilia B</b>	3	10	0	13
<b>Total</b>	30	30	2	62

Teste do qui quadrado:  $\chi^2 = 4.81$ ;  $p = 0.028$

## Discussão

A importante mudança ocorrida na terapêutica dos hemofílicos a partir da década de 60, com a introdução de componentes sanguíneos produzidos a partir de múltiplos doadores, resultou em um aumento significativo no número de casos de hepatites virais<sup>12</sup>. Com a possibilidade de testes sorológicos para exclusão das HBV e HAV desde a década de 70, observou-se a alta prevalência de HNANB entre hemofílicos<sup>13-15</sup>. Associado a esta prevalência, foi observada a presença importante de doença hepática crônica<sup>16</sup>. A pandemia de AIDS, que provocou alta letalidade entre hemofílicos na década de 80<sup>17</sup>, desencadeou uma série de medidas que visavam a eliminar os vírus dos produtos fracionados do plasma. Foi boa a eficácia destes métodos em relação ao HIV, pois tanto a triagem sorológica de doadores como os métodos de inativação do vírus nos produtos fracionados do plasma obtiveram bons resultados, com diminuição significativa na morbidade. No entanto, em relação as HNANB, a falência hepática pós-infecciosa continuou sendo reconhecida como principal causa de morbimortalidade entre os hemofílicos<sup>18</sup>. Somente em 1989, com a descoberta do HCV como o principal agente

e o seguimento clínico destas são importantes para uma eventual intervenção terapêutica precoce<sup>24</sup>.

Dos 62 pacientes estudados neste trabalho, 30 (48,4%) apresentaram Anti-HCV positivo pelo método ELISA-3 e destes, apenas 13 tinham viremia detectável ou seja HCV-RNA positivo (Tabela 2). O Anti-HCV positivo pode significar infecção atual ou crônica, infecção resolvida (o indivíduo entrou em contato com o HCV e conseguiu eliminá-lo) ou resultado falso-positivo do teste. Quanto ao

**Tabela 4** - Relação entre os resultados de HCV - RNA com tipo de hemofilia

	HCV - RNA +	HCV - RNA -	Total
<b>Hemofilia A</b>	12	15	27
<b>Hemofilia B</b>	1	2	3
<b>Total</b>	13	17	30

Teste exato de Fisher:  $p = 0.603$

**Tabela 5** - Relação entre resultados de Anti-HCV e gravidade da hemofilia

	Anti - HCV +	Anti - HCV -	Inconclusivo	Total
<b>Leve</b>	07	17	2	26
<b>Moderada</b>	21	11	0	32
<b>Severa</b>	2	2	0	4
<b>Total</b>	30	30	2	62

Teste de partição qui quadrado:  $X^2 = 7.29$ ;  $p = 0.026$

HCV-RNA, o resultado positivo significa viremia e o HCV-RNA negativo com Anti-HCV positivo pode significar ausência de viremia, níveis não detectáveis de HCV (por baixa viremia ou por estarem os vírus seqüestrados em compartimentos não sangüíneos) ou problemas no tempo e na estocagem do soro a ser analisado. Em nosso estudo, a estocagem foi de no máximo 90 dias, estando dentro do tempo recomendado, pois a estocagem superior a seis meses pode levar a resultados HCV-RNA falso-negativos. A soroprevalência para HCV tem sido considerada elevada. Eebeling et al. (1990)<sup>25</sup> na Finlândia e Blanchete et al. (1991)<sup>26</sup> no Canadá estudando hemofílicos jovens encontraram soropositividade de anti-HCV de 87% e 41% respectivamente, utilizando ELISA-1. No Brasil, Antunes (1995)<sup>27</sup>, estudando 103 hemofílicos em São Paulo, encontrou uma positividade de anti-HCV em 51,5%, sendo 12,9% destes, crianças com idade igual ou inferior a 10 anos, dados semelhantes aos encontrados no nosso estudo que utilizou o ELISA-3. Estas diferenças parecem estar relacionadas com o tipo de teste sorológico empregado, pois os testes de 1ª e 2ª geração tem baixa especificidade quando comparados aos de 3ª geração. Os anticorpos só são detectados em um tempo médio de 12 a 21,9 semanas após o contato com o vírus<sup>22,24</sup>. Atualmente, os testes de 3ª geração são os mais indicados para triagem de doadores, por serem mais específicos que os anteriores. Todavia, é importante ressaltar que dois fatores podem implicar na

não detecção dos anticorpos: 1º) o longo tempo decorrido até desenvolvimento de anticorpos que pode chegar a 6 meses e 2º) estados de imunossupressão<sup>22</sup>. Outro fator relacionado com estes resultados é o tempo de exposição dos pacientes ao tratamento, quanto maior a faixa etária maior o tempo de exposição e a positividade.

Ao avaliarmos os hemofílicos através de exame físico, não conseguimos associar a presença do HCV com alterações no exame físico como icterícia e hepatomegalia, pois estes sinais, mesmo quando presentes em hemofílicos, podem estar associados ao uso de hemoderivados e/ou presença de hepatite B. Assim, dos 30 pacientes Anti-HCV positivos do nosso estudo, apenas 5 (16,6%) apresentaram alterações no exame físico (Tabela 3). No entanto, é importante ressaltar que 20 a 30% dos pacientes com HCV sintomáticos desenvolvem cirrose ou carcinoma hepatocelular<sup>28</sup>, sendo que transcorre um longo período desde a infecção até o desenvolvimento da doença hepática crônica, podendo ser este um dos motivos da ausência de sintomatologia clínica em crianças.

Do mesmo modo, ao relacionarmos os níveis de ALT e AST com a presença de Anti-HCV e HCV-RNA da amostra, não houve correlação significativa.

Não conseguimos estabelecer relação entre o tipo de hemofilia e a presença de viremia, embora tenhamos encontrado uma frequência mais elevada ( $p=0,028$ ) de Anti-

**Tabela 6** - Relação entre resultados de Anti-HCV e faixa etária (em anos)

	Anti - HCV +	Anti - HCV -	Inconclusivo	Total
0 a 5	3	9	2	14
6 a 10	8	12	0	20
11 a 15	19	9	0	28
<b>Total</b>	30	30	2	6

Teste do qui quadrado:  $X^2: 7.37$ ;  $p = 0.025$

HCV entre os pacientes com hemofilia A. Entretanto, observamos que esta diferença é devida ao maior número de pacientes com hemofilia B se encontrar no grupo de pacientes com doença de gravidade moderada, estando assim mais expostos a múltiplas transfusões.

Ao relacionarmos a positividade de anti-HCV com a gravidade da hemofilia, houve diferença estatística significativa ( $p=0,026$ ), com maior frequência entre hemofílicos moderados (65,6%) e graves (50%), quando comparados aos casos leves (29,1%). Esta diferença não foi estatisticamente significativa quando comparamos com a viremia. Pode-se supor que os casos mais graves receberam mais unidades de fatores e, portanto, tiveram maior chance de se contaminarem. Esta relação foi também verificada por Leslie e cols.<sup>29</sup>, que relacionam a presença de Anti-HCV com aumento da gravidade da hemofilia, mas não por<sup>30</sup> demonstraram que não foi diferente a positividade para Anti-HCV quando relacionado ao aumento da gravidade da doença.

Quando relacionamos a faixa etária com a presença de Anti-HCV, foi possível verificar que aumenta a soropositividade com a idade: 21,4% de 0 a 5 anos; 40% de 6 a 10 anos; 67,8% de 11 a 15 anos. Embora sem significância estatística, observamos uma maior positividade para o HCV-RNA nas faixas etárias maiores. Esta associação, encontrada neste trabalho, já está bastante documentada e tem sido relacionada com o tipo e quantidade de produtos derivados do plasma que o paciente recebe, assim como com o início da triagem de Anti-HCV em doadores<sup>22</sup>. Estima-se que um hemofílico grave entre em contato com até 1.000.000 de doadores por ano, pois cada lote de 1.000 frascos de concentrado de fatores de coagulação são obtidos de *pool* de plasma vindo de 2.400 a 25.000 doadores, sendo que cada lote é utilizado por aproximadamente 100 pacientes<sup>31</sup>. Deste modo, Brenner et al. (1994)<sup>32</sup> comparando a taxa de contaminação de hemofílicos pelo HCV com a de outros pacientes receptores de transfusões como os portadores de anemias refratária, leucêmico e talassêmicos, que em geral recebem produtos de um só doador de cada vez, demonstraram que a dos hemofílicos foi de 69% e a dos outros grupos variou entre 10 a 28%. Este risco de infecção pós-transfusional, apesar de ter diminuído com a introdução de triagem rigorosa de doadores com o advento da AIDS e da esterilização dos concentrados de fator VIII por métodos químicos e físicos (aquecimento), não foi eliminada<sup>23,33</sup>.

Houve diferença estatística significativa ( $p=0,0005$ ), entre a positividade de anti-HCV e o ano de início do tratamento, sendo que dos 49 pacientes que iniciaram tratamento antes de 1993, 29 (59,2%) apresentaram anti-HCV positivo, enquanto dos 13 pacientes do grupo após 1993, apenas um (7,7%) foi positivo. Quando comparamos os grupos com os resultados de HCV-RNA, observamos que o único paciente do grupo após 1993 é negativo. Nossos dados também são semelhantes aos encontrados por Makris et al.<sup>28</sup> e Wang et al.<sup>34</sup>, que demonstraram

maior presença de infecção pelo HCV em hemofílicos que iniciaram tratamento em data anterior à triagem sorológica obrigatória para HCV, quando comparados com os que iniciaram tratamento após. Na nossa amostra não houve pacientes com viremia para HCV (HCV-RNA positivo) após o início da triagem obrigatória de doadores.

Estudos de soroprevalência de HCV entre crianças hemofílicas podem levar a uma melhor interferência na orientação de adoção de medidas profiláticas para diminuição na transmissão do HCV, pois é admitida, além da transmissão pelo sangue e derivados, a transmissão comunitária<sup>35</sup>, sexual<sup>36</sup>, perinatal<sup>37</sup> e uma taxa de transmissão entre 3-10% em acidentes com agulhas contaminadas pelo HCV<sup>22</sup>.

Considerando que as hepatites crônicas pós-transfusoriais são a principal causa de morbi-mortalidade entre pacientes hemofílicos<sup>31</sup>, a grande maioria associada à infecção pelo HCV<sup>13</sup>, é de suma importância a adoção de medidas que visem a diminuir os riscos de transmissão de doenças através da utilização de sangue e derivados como triagem clínica e sorológica adequada dos doadores e utilização de técnicas de esterilização eficazes para inativação do HCV.

No Brasil, nos centros de tratamento de hemofílicos, apenas 30 a 40% dos pacientes recebem produtos inativados para vírus, sendo que há diferenças regionais, dependendo da capacidade financeira de cada região. Assim, enquanto na região sudeste o uso destes produtos chega a 58%, na região nordeste seu uso fica entre 10 a 20%<sup>38</sup>. Quando comparamos o Brasil com países ricos, observamos que estas diferenças terapêuticas estão relacionadas com a capacidade financeira, investimento em campanhas de doação de sangue e na elaboração de produtos inativados. No Brasil, além do baixo número de doadores por 1000 habitantes por ano (8/1000/anos), cerca de 25% dos produtos são importados<sup>38</sup>. Assim, apesar das armas disponíveis, hoje, para evitar a infecção pelo HVB e o HIV nos pacientes hemofílicos, isto ainda não ocorre com o HCV, pois a grande quantidade de genótipos do HCV dificulta a elaboração de uma vacina para este vírus. Daí a importância na adoção de medidas que controlem sua transmissão como triagem sorológica de doadores de sangue e derivados, com métodos cada vez mais sensíveis e específicos, a utilização no tratamento dos hemofílicos de produtos sanguíneos submetidos a técnicas de esterilização viral eficiente para o HCV e a utilização das medidas de precauções universais por parte das equipes de tratamento. O diagnóstico precoce do hemofílico portador do HCV poderá levar a um melhor acompanhamento com intervenção terapêutica precoce e possível utilização de ribavirina associada com alfa-interferon que, apesar de não conseguir eliminar o vírus, parece diminuir o aparecimento do carcinoma hepatocelular.

## Conclusões

1 - A soroprevalência de infecção pelo HCV em pacientes hemofílicos no Estado do Pará, nascidos a partir de 1º de

janeiro de 1980, foi de 48,4%, quando avaliada através da presença de anticorpos Anti-HCV (ELISA, 3ª geração). Dentre estes pacientes soropositivos para HCV, 43,3% também apresentaram viremia (HCV-RNA positivo).

## 2 - A infecção pelo HCV entre estes pacientes

2.1 - relacionou-se com a faixa etária, sendo mais freqüente entre as crianças com mais de 5 anos; relacionou-se com o tipo de hemofilia; relacionou-se com o tratamento realizado previamente a 1993, quando se iniciou a triagem sorológica para HCV em doadores de sangue.

2.2 - não se relacionou com alterações no exame físico, alterações enzimáticas de ALT e AST, gravidade da hemofilia e com o tipo e combinação de tratamento.

## Agradecimentos

Ao Centro de Hemoterapia do Pará (HEMOPA), ao Serviço de Hepatopatias do Instituto Evandro Chagas e aos pacientes hemofílicos que participaram da pesquisa.

## Referências bibliográficas

- Mannucci PM. Outbreak of hepatitis A among Italian patients with haemophilia. *Lancet* 1992; 339: 819.
- Bradley D, McCaustland K, Krawczynski K, Spelbring J, Humphrey C, Cook EH. Hepatitis C virus: buoyant density of the factor VIII- derived isolate in sucrose. *J Med Virol* 1991; 34: 206-208.
- Zuckerman AJ. The new GB hepatitis viruses. *Lancet* 1995; 345: 1453-1454.
- Demitre HCV-associated liver cancer without cirrosis. *Lancet* 1995; 345 (8947): 413-415.
- Takano S, Yokosuka O, Imazeki F, Tagawa M, Omata M. Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B and C: a prospective study of 251 patients. *Hepatology* 1995; 21: 650-655.
- Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne Non-A, Non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244: 359-361.
- Gabrielli C, Zannini A, Corradini R, Gafa S. Spread of hepatitis C virus among sexual partners of HCVAb positive intravenous users. *J Infection* 1994; 29: 17-22.
- Ohto H, Terazawa S, Sasaki N. Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. *N. Engl J Med* 1994; 330: 744-750.
- Zuccotti GV, Ribeiro ML, Giovannini M, Fasola M, Riva E, Portera G et al. Effect of hepatitis C genotype on mother-to-infant transmission of virus. *J. Pediatr* 1995; 127: 278-280.
- Iorio R, Guida S, Porzio S, Fariello I, Vegnente A. Chronic non-A, non-B hepatitis: role of hepatitis C virus. *Arch Dis Child* 1993; 68: 219-22.
- Han JH, Shyamala K, Rishman H et al. Characterization of terminal regions of hepatitis C viral RNA: identification of conserved sequences in the 5' untranslated region and poly (a) tails at the 3' end. *Proc Natl Acad Sci* 1991; 88: 1711-15.
- Kasper CK, Kipnis. Hepatitis and clotting factor concentrates. *JAMA* 1972; 221:510.
- Alter HJ, Holland PV, Morrow AG, Purcell RH, Feinstone SM, Moritsugu Y. Clinical and serological analysis of transfusion-associated hepatitis. *Lancet* 1975; 1: 838-841.
- Knodell RG, Conrad ME, Dienstag JL, Bell CJ. Etiological spectrum of post-transfusion hepatitis. *Gastroenterology* 1975; 69: 1278-1285.
- Mannucci PM, Capitanio A, Del Ninno E, Colombo M, Pareti F, Ruggeri ZM. Asymptomatic liver diseases in haemophiliacs. *J Clin Pathol* 1975; 28: 620-624.
- Fletcher ML, Trowell JM, Craske J, Pavier K, Rizza CR. Non-A, Non-B hepatitis after transfusion of factor VIII in infrequently treated patients. *Br Med J* 1983; 287: 1754-57.
- Cheingsong-Popov R, Tedder RS, O'Connor T. Retrovirus infections among patients treated in Britain with various clotting factors. *Br Med J* 1986; 293: 168-69.
- Eyster ME, Whitehurst DA, Catalano PM. Long-term follow-up of haemophiliacs with lymphocytopenia or thrombocytopenia. *Blood*, 1985; 66: 1317-20.
- Bush MP, Tobler LH, Francis BS et al. Re-instatement of donors who test false-positive in second-generation hepatitis C virus enzyme immunoassay should await availability of licensed third-generation tests. *Transfusion* 1994; 34:130-34.
- Patiño-Sarcineli F, Hyman J, Camacho LAB, Linhares DB, Azevedo JG. Prevalence and risk factors for hepatitis C antibodies in volunteer blood donors in Brazil. *Transfusion* 1994; 34: 138-141.
- Soares MCP, Bensabath G, Cartágenes PRB, Costa MF, Costa JRM, Pereira LMCM. Prevalência de anticorpos para o vírus da hepatite C em doadores de sangue no Estado do Pará. Resumo em anais do Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical; março, 1993; Fortaleza- Ceará. Ceará: 1993:168.
- Poel CL, Cuyper HT, Reesink HW. Hepatitis C virus six years on. *Lancet* 1994; 344: 1475-1479.
- Garson JA, Preston FE, Tuke PW, Makris M, Briggs, Machin SJ et al. Demonstration of viraemia patterns in haemophiliacs treated with hepatitis-C-virus contaminated factor VII concentrates. *Lancet* 1990; 336: 1022-25.
- Hassan HA-K, Balistreri MD. Hepatitis C virus: implications to pediatric practice. *Pediatr Infect Dis J* 1993., 853-67.
- Ebeling F, Rasi V, Naukkarinen R, Leikola J. Antibodies to hepatitis C virus and chronic liver disease among Finnish patients with hemophilia. *Ann Med* 1990; 22: 393-396.
- Blanchette VS, Vorstman E, Shore A, Wang E, Petric M, Jett BW, Alter HJ. Hepatitis C infection in children with hemophilia A and B. *Blood* 1991; 78: 285-289.
- Antunes SV. Infecção pelos vírus das hepatites B e C em hemofílicos e portadores de doença de von Willebrand: prevalência e fatores associados. São Paulo, 1995. [Tese de Doutorado - Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina]
- Makris M, Preston FE. Chronic hepatitis in haemophilia. *Blood Reviews* 1993; 7: 241-250.
- Leslie DE, Rann S, Niholson S, Fairley CK, Gust ID. Prevalence of hepatitis C antibodies in patients with clotting disorders in Victoria. *Med J Aust* 1992; 156: 789-792.
- Noel L, Guerois C, Maisonneuve P, Verroust F, Laurian Y. Antibodies to hepatitis C virus in haemophilia. *Lancet* 1989; 2 (8662): 560.

31. Alderort LM, Levine PH, Hilgartner M, Blatt P, Spero JA, Goldberg JD, et al. A study of liver biopsies and liver disease among hemophiliacs. *Blood* 1985; 66: 367-372.
32. Brenner B, Back D, Ben-Porath E. Coinfection with hepatitis viruses and human immunodeficiency virus in multiply transfused patients. *Isr Med Sci* 1994; 30: 886-890.
33. Brettler DB, Levine PH. Factor concentrates for treatment of haemophilia: which one to choose? *Blood* 1989; 73: 2067-73.
34. Wang Y-J, Lee S-D, Hwang S-J, Chan C-Y, Chow M-P, Lai S-T, Lo K-J. Incidence of post-transfusion hepatitis before and after screening for hepatitis C virus antibody. *Vox Sang* 1994; 67: 187-190.
35. Menéndez SR, Garcia MR, San Roman S, Tévar FM, Con-sález AS, Navascués CA et al. Intrafamilial spread of hepatitis C virus. *Infection* 1991; 19: 431-433.
36. Chang GCB, Lim W, Yeoh EK. Prevalence of hepatitis C infection in Hong Kong. *J. Gastroenterol Hepatol* 1992; 7: 117-120.
37. Kuroki T, Nishigushi S, Fukuda K, Shiomi S, Monna T, Murata R et al. Mother to child transmission of hepatitis C virus. *J Infect Dis* 1991; 164: 427-428.

38. Gonzaga MD. Hemophilia care in Brazil. In: Lusher JM, Kessler CM (ed.). *Hemophilia and von Willebrand's disease in the 1990s*. Amsterdam, Elsevier Science Publishers B. V, 1991. p. 13-17. [Proceedings of the XIX Congress of the World Federation of Hemophilia, 14-19 August, Washington, D. C., 1990].

Endereço para correspondência:

Dra. Lena Vânia Carneiro Peres  
Rua Humberto I, 740 - Apto. 123, Vila Mariana  
CEP 04018 032 - São Paulo - SP  
Fones: (011) 570.7104/ (091) 982.3469  
Fax: (011) 570.5704  
E-Mail: lperes@uol.com.br