

SURTO EPIDÊMICO DE HEPATITE TRANSMITIDO POR GAMAGLOBULINA

Anastácio Ferreira Morgado,¹ Joir Gonçalves da Fonte,²
José Rodrigues Coura³ e Herman Gonçalves Schatzmayr⁴

De dezembro de 1973 a agosto de 1974 ocorreu um surto epidêmico de hepatite B entre os empregados—e alguns de seus familiares—de uma empresa comercial situada na cidade do Rio de Janeiro, Brasil. Os resultados da investigação epidemiológica revelaram que pelo menos 32 dos 35 casos do surto epidêmico foram transmitidos por gamaglobulina contaminada, administrada com finalidade preventiva.

Local e população

Em maio de 1974, os empregados de uma empresa comercial localizada no bairro de São Cristovão, Rio de Janeiro, e alguns familiares desses empregados foram vítimas de um surto epidêmico exótico de hepatite. Não foi possível determinar o número exato de empregados, mas a direção da empresa informou que eram em torno de 200. Apresentavam um padrão sócio-econômico nitidamente superior ao da população da cidade do Rio de Janeiro. Os empregados, em sua maioria, eram do sexo masculino e tinham idade entre 20 a 60 anos.

Parte dos empregados trabalhava em funções administrativas da empresa; a maioria, porém, trabalhava em distribuição e venda de medicamentos por atacado.

Não há cozinha na empresa; um grupo utiliza refeições de marmitas preparadas em suas próprias casas e a maior parte almoça em restaurantes vizinhos à empresa e em diferentes locais da cidade do Rio de Janeiro.

Material e métodos

Foi feita minuciosa investigação epidemiológica de cada caso de hepatite. Os pacientes eram encaminhados à Clínica de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, onde se realizava um cuidadoso exame clínico e se colhia de cada paciente amostra de sangue para exames de laboratório. As dependências da empresa onde se manifestou o surto epidêmico foram inspecionadas por especialistas em saneamento, colhendo-se várias amostras de água para exames de laboratório.

Embora a investigação epidemiológica tenha demonstrado inconfundível associação do surto epidêmico com injeções de gamaglobulina, foi planejada a realização de um estudo caso-controle para melhor avaliar outras possíveis fontes da infecção.

¹ Professor Assistente do Departamento de Epidemiologia e Métodos Quantitativos em Saúde. Escola Nacional de Saúde Pública—Fundação Oswaldo Cruz, Ministério da Saúde. Caixa Postal 8016, Rio de Janeiro, Brasil.

² Professor Titular do Departamento mencionado.

³ Professor Titular de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro.

⁴ Pesquisador Titular e Chefe do Laboratório de Vírus do Instituto Oswaldo Cruz. Fundação Oswaldo Cruz, Ministério da Saúde.

Infelizmente, essa parte do estudo não pôde ser executada como se havia planejado. Contudo, contribuiu para melhor determinar a fonte de infecção. Várias partículas de gamaglobulina foram apreendidas e imediatamente enviadas para exames laboratoriais.

Resultados

Quadro clínico

O surto epidêmico consistiu de um total de 35 casos, dos quais apenas dois (5,7%) foram anictéricos. Os pacientes começavam com indisposição geral e inapetência, por um período de aproximadamente uma semana, após o qual a urina escurecia e as escleróticas se tornavam ictericas. Na maioria dos pacientes, a icterícia foi leve e permaneceu apenas por uma a duas semanas; em alguns, contudo, prolongou-se para quatro a até seis semanas. A maioria dos pacientes ictericos acusou bilirrubinemia total, com níveis plasmáticos de entre 2 e 5 mg% em unidades de Malloy e Evelyn (10); em apenas três pacientes o nível plasmático de bilirrubina foi superior a 5 mg%. A transaminase glutâmico-pirúvica, em unidades de Reitman e Frankel (18), foi superior a 1.000 em onze pacientes; em quatorze, essa enzima mostrou-se anormal, embora inferior a 1.000 unidades; em três pacientes, já em convalescença, essa enzima apresentou-se normal; e não se fez exame laboratorial de sete pacientes, já completamente recuperados na época do estudo. Nenhum paciente referiu ter tido febre, diarreia ou constipação intestinal. Não houve caso grave, ocorrendo aparente recuperação clínica de todos os pacientes. Os investigadores não acompanharam os pacientes após a fase aguda a fim de descartar possíveis evoluções para outras formas clínicas da hepatite. Seis pacientes que não possuíam condições domiciliares que lhes propiciassem alimentação e repouso

TABELA 1—Presença do Ag HBs segundo o tempo entre o início da doença e a data da coleta de sangue. Rio de Janeiro, 1974.

Tempo de doença em dias	Pacientes testados para o Ag HB		
	Total (No.)	No.	% de positivos
< 14	08	8	100,0
14-28	11	2	18,2
28-42	05	2	40,0
≥ 42	02	0	00,0
Total	26	12	46,2

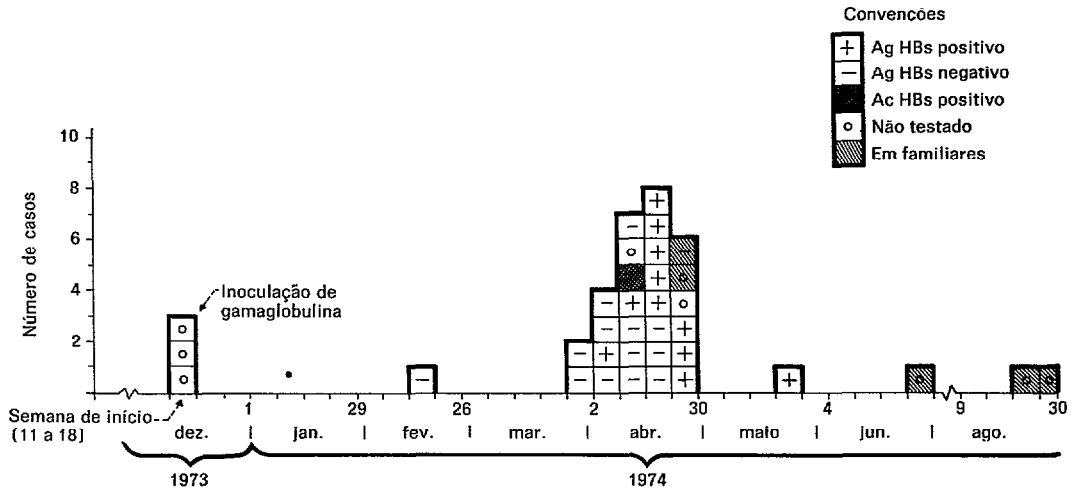
adequados, foram tratados sob internação hospitalar. Os demais pacientes foram tratados em regime ambulatorial, com acompanhamento semanal até a recuperação clínica e laboratorial. Não se efetuou biópsia em nenhum paciente.

Onze pacientes (31,48%) queixaram-se de artralgia, às vezes intensa, das pequenas, médias e mesmo grandes articulações, com séria limitação de sua mobilidade articular, que levou alguns a consultar o reumatologista. As artralgias ocorreram invariavelmente no período prodromico da hepatite: assim que surgia a icterícia, a artralgia diminuía progressivamente, até desaparecer por completo, sem deixar seqüela articular. Embora pouco usual, a evidenciação de comprometimento articular na hepatite é conhecida há bastante tempo. Já em 1843, Graves (6) assinalava que na hepatite podia ocorrer uma síndrome similar à doença do soro. Fox e cols. (5), Mirick e Shank (12), Hawley e cols. (7) e Onion e cols. (16) evidenciaram importante ocorrência de fenômenos de hipersensibilidade, inclusive articular, na hepatite B.

Tipo de vírus do surto epidêmico

Entre os 35 pacientes, 26 (74,3%) foram testados para o Ag e Ac HBs, pela contra-

FIGURA 1—Casos de hepatite segundo a semana de início da colúria ou TGP ≥ 100 unidades e testagem do Ag HBs, Instituição em S. Cristóvão, Rio de Janeiro, dezembro de 1973 a agosto de 1974.



imunoeletroforese, com a modificação de Wallis e Melnick (21). Os resultados do Ag HBs, expressos na tabela 1, juntamente com os dados da clínica e de epidemiologia, não deixam dúvidas de que se tratava de um surto epidêmico de hepatite B.

O Ag HBs, específico da hepatite B, é detectado no período de incubação dessa doença e na sua fase aguda. Os trabalhos de Okochi e Murakami (15), Prince (17) e Krugman e Giles (9) demonstraram que a presença do Ag HBs no soro decresce à medida que a data de coleta do sangue se afasta do início da doença. Assim, as baixas proporções de positividade nos pacientes com tempo de doença igual ou maior que duas semanas, aqui verificadas, estão dentro dos resultados esperados.

O encontro do Ag HBs nos oito pacientes testados nas duas primeiras semanas de doença permite postular que os 14 pacientes negativos também seriam positivos se tivessem sido também testados nas duas primeiras semanas. A diferença de positividade segundo o tempo de doença foi estatisticamente significativa ($p < 0,01$), sendo, portanto, muito pouco provável que essas diferenças tenham ocorrido por acaso.

Distribuição cronológica

Ocorreu um total de 35 casos de hepatite: 30 entre os empregados e cinco entre seus familiares. Os 35 casos estão distribuídos na figura 1 segundo a semana de início da doença, escolhendo-se como parâmetro o início da colúria nos 33 pacientes ictericos e a data de coleta de sangue—que confirmou o diagnóstico—, nos dois anictéricos, nos quais não foi perceptível a modificação da cor da urina. Verifica-se a ocorrência de pequena aglomeração em dezembro de 1973, e de grande aglomeração, com 27 casos, centrada em abril de 1974. Em uma doença de longo período de incubação como a hepatite B, com uma aglomeração de casos como a aqui verificada, e levando em consideração o pequeno tamanho da população, impõe-se a hipótese de infecção simultânea em fonte única. A transmissão por contato interpessoal ou por outra fonte em que não ocorre exposição simultânea não daria a distribuição aqui ocorrida.

Por ter havido um intervalo de 14 semanas entre a pequena e a grande aglomeração de casos, e por ser esse tempo o período de incubação da hepatite B,

impõe-se formular a hipótese de que a primeira aglomeração de casos—ou algum fator de risco a ela associado—foi a fonte de infecção da segunda aglomeração. De fato, a investigação epidemiológica revelou um acontecimento que se tornou muito importante: nos dias 17 e 18 de dezembro de 1973, foram aplicadas injeções de gamaglobulina em cerca de 120 empregados da empresa. Dos 27 casos centrados no mês de abril, 26 estavam entre aqueles 120 empregados.

Os últimos quatro casos, iniciados em maio, junho e agosto, e um caso do bloco de 27 ocorreram entre cerca de 20 familiares de empregados, que também tomaram injeção de gamaglobulina. Embora as injeções nesses 20 familiares não tenham sido aplicadas simultaneamente, ocorreu nos cinco casos notável regularidade do intervalo entre a injeção e o início da doença: três a quatro meses.

E como os quatro primeiros casos adquiriram a doença? O caso do mês de fevereiro pertence ao grupo de funcionários inoculados com gamaglobulina no dia 17 de dezembro de 1973. Provavelmente, tratou-se de um caso de menor período de incubação, ou então de hepatite inoculada por outro agente que não o vírus da hepatite B. Um dos três casos com início em dezembro tomou injeção de gamaglobulina cerca de 100 dias antes do início da doença, para atenuar uma agudização de tipo gripal de sua bronquite crônica. Os outros dois casos de dezembro foram investigados indiretamente, por não ter sido possível entrevistá-los pessoalmente. A direção da firma informou que ambos foram ictericos, com o diagnóstico de hepatite confirmado clínica e laboratorialmente, sob a orientação de um médico. Outros empregados asseguraram que um desses casos tomara uma injeção de gamaglobulina para atenuar sua faringo-amigdalite, poucos meses antes de iniciar a hepatite. Não foi possível investigar um dos três casos de dezembro, alto funcionário da empresa.

Ironicamente, a finalidade da injeção de gamaglobulina, patrocinada pela própria empresa, fora proteger seus empregados contra hepatite, pelo temor de que os três casos de dezembro transmitissem a doença a seus colegas de trabalho. Foram utilizadas seringas descartáveis de plástico, desenvolvidas no ato e usadas uma única vez. Já os 20 familiares de empregados não foram inoculados simultaneamente, por ter-se tratado de decisão individual de empregados que desejavam protegê-los contra hepatite. Algumas dessas injeções foram aplicadas com seringas descartáveis e outras com seringas de vidro. A gamaglobulina, porém, foi a mesma aplicada nos empregados. Os períodos de incubação máximo, médio e mínimo foram, respectivamente, de 158, 116 e 93 dias. Foi contado o período entre a inoculação da gamaglobulina e o início da doença, determinado por aparecimento de colúria e por coleta de sangue nos dois casos anictéricos. Excluiu-se o caso iniciado em fevereiro.

Foi muito significativa a não ocorrência de um só caso entre pelo menos 70 empregados da empresa e no grande número de familiares dos 200 empregados que não tomaram a injeção de gamaglobulina.

Prováveis fontes de infecção

Embora o episódio da inoculação da gamaglobulina nos empregados se impusesse de forma indiscutível, surgiram outras hipóteses para explicar o surto epidêmico. Em primeiro lugar, estaria contaminada a água da instituição. A própria empresa já havia tomado uma série de medidas: interdição de bicas e bebedouros, limpeza da caixa d'água, revisão da rede interna de distribuição da água, etc. Um grupo de empregados e os respectivos familiares haviam, nos seis meses que antecederam o surto epidêmico, viajado à colônia de férias situada em Miguel Pereira, cidade vizinha ao Rio de Janeiro. Foi levantada também a hipótese de contami-

nação de refeições levadas para o local de trabalho, ou feitas em restaurante vizinho à empresa.

Um questionário com perguntas referentes a essas possíveis fontes da infecção foi aplicado em 32 pacientes (foram excluídos os três casos ocorridos em dezembro) e em 32 empregados sem hepatite. Todavia, uma dificuldade surgida entre os investigadores e a direção da empresa não só impediu que se armasse um grupo de controle maior, como também dificultou o preenchimento do questionário com precisão, especialmente no caso dos 32 empregados selecionados como controle. Para hipótese de gamaglobulina, foram precisas as respostas das 64 pessoas entrevistadas; para as demais hipóteses, houve algumas perdas, maiores no grupo de controle. Entre os dois grupos, a diferença foi estatisticamente significativa ($p < 0,01$) somente para inoculação de gamaglobulina. Apesar das falhas, esse estudo sem dúvida contribuiu para reforçar a associação com o episódio de inoculação de gamaglobulina e excluir as demais hipóteses.

A hipótese de transmissão pela água, invocada pela empresa, não tem respaldo no conhecimento sobre o assunto, pois, até o momento, não há prova de que a hepatite B possa ser transmitida pela água, especialmente em se tratando de água de abastecimento a uma população tão grande como a do Rio de Janeiro. Não se teve conhecimento, na época, de outro surto epidêmico nessa cidade, nem houve aumento da notificação de casos de hepatite. A transmissão de hepatite B por alimentos também não está comprovada, enquanto que sua transmissão pelo sangue e seus derivados é sobejamente conhecida.

Onze partidas da gamaglobulina suspeita foram examinadas por laboratórios de referência da Organização Mundial da Saúde, encontrando-se o Ag HBs, sob a forma de complexo imune, em seis (54,5%) (23). O Professor A. J. Zuckerman (24), em 10 lotes, encontrou cinco positivos. O

exame bacteriológico da água da empresa, coletada em 12 locais diferentes, não revelou presença de germes do grupo *coli*.

Comentários

A questão fundamental é o fato de o surto epidêmico aqui descrito estar associado unicamente à gamaglobulina, quando é do consenso geral que esse produto terapêutico não transmite o vírus da hepatite. Na literatura, são raríssimas as observações que insinuaram alguma dúvida quanto a isso. Talvez a mais notável seja a de Cockburn e cols. (3), que, ao investigar um caso de hepatite, atribuiu sua causa a uma injeção de gamaglobulina que o paciente havia tomado cerca de três meses antes de adoecer e responsabilizou o medicamento em si, e não a seringa ou a agulha. Nessa época, uma conceituada revista médica (4) publicou uma nota advertindo que a gamaglobulina não estava inteiramente livre de transmitir o vírus da hepatite. Janeway (8) relatou também um caso, que se iniciou cerca de três meses após uma injeção de gamaglobulina, mas não se pronunciou quanto à possível associação.

No Brasil, com o interesse despertado por essa gamaglobulina nos anos de 1974 e 1975, ocorreram várias notícias na imprensa leiga de diferentes capitais do país, associando casos esporádicos de hepatite com a aplicação de injeção de gamaglobulina três a quatro meses antes de se iniciar a doença. Morgado (13) apresentou, sob forma de tese, o surto epidêmico aqui descrito, mais oito casos provenientes da população geral, também devidos ao mesmo medicamento. Morgado e Fonte (14) descreveram um surto epidêmico, ocorrido cerca de seis meses após o aqui descrito, que foi também transmitido por gamaglobulina. Aliás, a ocorrência desse segundo surto epidêmico foi particularmente deplorável por terem sido as injeções efetuadas num período em que o Ministério da

Saúde já baixara dispositivo sustando a fabricação da referida gamaglobulina, determinara sua apreensão nas farmácias e proibira sua comercialização em todo o território brasileiro. Silva e cols. (20) encontraram uma prevalência excessiva do Ag HBs entre pessoas que usaram gamaglobulina com finalidade profilática. Ademais, ao examinarem 31 partidas da gamaglobulina, verificaram que sete (22,5%) foram positivas para o Ag HBs.

Diferentes pesquisadores, dos mais categorizados, são unânimes em afirmar que a gamaglobulina fica isenta do vírus da hepatite quando sua preparação obedece aos processos usuais, tais como o fracionamento das proteínas plasmáticas por agentes químicos como o álcool, éter dietílico, sulfato de amônio, DEAE-Saphadex, etc. Em abono desse conhecimento são suficientes os cuidadosos estudos realizados por Schröder e Mozen (19), Zuckerman e cols. (24), Beck e cols. (1), Berg e cols. (2) e Maycock (11). O ponto crucial, portanto, seria conhecer o processo empregado no preparo da gamaglobulina aqui incriminada o que não se conseguiu. A bula anexada à embalagem da gamaglobulina vendida ao consumidor registrava apenas que esse produto terapêutico era obtido de um pool de 10.000 doadores de sangue, e omitia o processo empregado em sua preparação. Não parece haver dúvida de que ocorreu uma grave falha em seu preparo.

Dadas as circunstâncias em que ocorreu o surto epidêmico, em que foi simultaneamente inoculado com seringas descartáveis um grupo de pessoas, ficando outro grupo, em condições comparáveis, sem ser inoculado, este estudo se revestiu das características de uma experiência não planejada em seres humanos.

Resumo

Os autores descrevem um surto epidêmico de hepatite B ocorrido em uma empresa na cidade do Rio de Janeiro, Brasil, no período de dezembro de 1973 a agosto de 1974, com um total de 35 casos, 30 entre cerca de 200 empregados da empresa e cinco entre familiares desses empregados. A doença foi benigna, com 33 pacientes ictericos e dois anictéricos.

A investigação do modo de transmissão mostrou terem surgido inicialmente três casos de hepatite entre os empregados. O temor de que sua infecção pudesse ser transmitida a seus colegas levou à decisão de protegê-los, mediante a aplicação de injeções de gamaglobulina. Dos 120 empregados que receberam a injeção, aplicada com seringas descartáveis, 27 vieram a apresentar hepatite. A investigação revelou que pelo menos dois dos três casos iniciais haviam também tomado injeção de gamaglobulina, três a quatro meses antes do início da doença. Os cinco casos entre familiares de empregados ocorreram entre cerca de 20 desses familiares, que também tomaram injeção de gamaglobulina. Os períodos de incubação máximo, médio e mínimo foram de 158, 116 e 93 dias, respectivamente.

Onze partidas da gamaglobulina incriminada foram examinadas em laboratórios de referência da OMS, das quais seis foram positivas para o antígeno da hepatite B, pelo método de radio-imunoensaio.

As circunstâncias em que ocorreu o surto epidêmico aproximam-se muito do que se denomina de estudo experimental não planejado em seres humanos. □

REFERÊNCIAS

- (1) Beck, H., H. Schmitt e K. H. Stürner. Au/SH-Antigen in Human Plasma Fractions. *Vox Sang* 20(3):281-282, 1971.
- (2) Berg, R., H. Bjorling, K. Berntsen e A. Espmark. Recovery of Australia antigen from human plasma products separated by a

- modified COHN fractionation. *Vox Sang* 22(1):1-13, 1972.
- (3) Cockburn, W. C., J. A. Harrington, R. A. Zeitlin, D. Morris e F. E. Camps. Homologous serum hepatitis and measles prophylaxis. *Br Med J* 2(4722):6-12, 1951.
- (4) Editorial. Gama globulin and inoculation hepatitis. *Br Med J* 2(4722):36-37, 1951.
- (5) Fox, J. P., C. Manso, H. A. Penna e M. Pará. Observations on the occurrence of icterus in Brazil following vaccination against yellow fever. *Am J Hyg* 36(1):68-116, 1942.
- (6) Graves, R. J. A system of clinical medicine, p.564. Dublin, 1843. Em: Sherlock, S. The course of long inoculation (Virus B) Hepatitis. *Brit Med Bull* 28(2):109-113, 1972.
- (7) Hawley, W. L., A. M. McFarlan, A. J. Steigman, J. McMichael e J. H. Dible. Hepatitis following injection of mumps convalescent plasma. *Lancet* 1(6304):818-821, 1944.
- (8) Janeway, C. A. Use of concentrated human serum γ -globulin in the prevention and attenuation of measles. *Bull N Y Acad Med* 21(4):202-222, 1945.
- (9) Krugman, S. e J. P. Giles. Viral hepatitis: New light on old disease. *JAMA* 212(6):1019-1029, 1970.
- (10) Malloy, H. T. e K. H. Evelyn. Determination of bilirubin with photoelectric colorimeter. *J Biol Chem* 119(2):481-490, 1937.
- (11) Maycock, E. d'A. Hepatitis in transfusion services. *Br Med Bull* 28(2):163-168, 1972.
- (12) Mirick, G. S. e R. E. Shank. An epidemic of serum hepatitis studied under controlled conditions. *Trans Am Clin Climat Assoc* 71:176-190, 1959.
- (13) Morgado, A. F. Hepatite transmitida por gamaglobulina. Tese. Faculdade de Medicina da U.F.R.J., Rio de Janeiro, 1975.
- (14) Morgado, A. F. e J. G. Fonte. An outbreak of hepatitis attributable to inoculation with contaminated gamaglobulin. *Bull Pan Am Health Organ* 13(2):177-186, 1979.
- (15) Okochi, K. e S. Murakami. Observations on Australia antigen in Japanese. *Vox Sang* 15:374-385, 1968.
- (16) Onion, D. K., C. S. Crumpacker e B. C. Gilliland. Arthritis of hepatitis associated with Australia antigen. *Ann Intern Med* 75(1):29-33, 1971.
- (17) Prince, A. M. An antigen detected in the blood during the incubation period of serum hepatitis. *Proc Natl Acad Sci USA* 60(3):814-821, 1968.
- (18) Reitman, S. e S. Frankel. A colorimeter method for determination of serum glutamic oxaloacetic and glutamic pyruvic transaminases. *Am J Clin Path* 28(1):56-63, 1957.
- (19) Schröder, D. D. e M. M. Mozen. Australia antigen: Distribution during COHN ethanol fractionation of human plasma. *Science* 168:1462-1464, 1970.
- (20) Silva, L. C., H. Sette Jr., F. Antonácio e J. D. Lopes. Commercial gammaglobulin (CGG) as a possible vehicle of transmission of H BsAg in familial clustering. *Rev Inst Med Trop S P* 19(5):352-354, 1977.
- (21) Wallis, C. e J. L. Melnick. Enhanced detection of Australia antigen in serum hepatitis patients by discontinuous counterimmunoelectrophoresis. *Appl Microbiol* 21(5):867-869, 1971.
- (22) Organização Mundial da Saúde. Analysis Report Concerning Globulin Samples from Brazil, Genebra, 1974. (Documento reservado).
- (23) Zuckerman, A. J., P. E. Taylor, R. G. Bird e S. M. Russel. The Australia (hepatitis associated) antigen in fibrinogen and other fractions of human plasma. *J Clin Pathol* 24(1):2-7, 1971.
- (24) Zuckerman, A. J., London School of Hygiene and Tropical Medicine. Immunoglobulin samples from Brazil. 1975. (Documento reservado).

Brote epidêmico de hepatitis transmitido por gamaglobulina (Resumen)

Se describe un brote epidêmico de hepatitis B ocurrido en una empresa de Rio de Janeiro, Brasil, en el período de diciembre de 1973 a agosto de 1974, con un total de 35 casos, 30 de ellos entre unos doscientos empleados de la empresa y cinco entre familiares de empleados. La

enfermedad fue benigna, con 33 pacientes ictericos y dos anictéricos.

La investigación del modo de transmisión mostró que inicialmente se habían presentado tres casos de hepatitis entre los empleados. El temor de que su infección pudiese transmitirse

a sus colegas hizo que se adoptase la decisión de protegerlos, mediante la administración de inyecciones de gamaglobulina. De los 120 empleados que recibieron la inyección, administrada con jeringas desechables, 27 presentaron hepatitis. La investigación reveló que por lo menos a dos de los tres casos iniciales también se les había inyectado gamaglobulina tres o cuatro meses antes del comienzo de la enfermedad. Los cinco casos de familiares de empleados ocurrieron entre unos 20 familiares, a quienes tam-

bién se inyectó gamaglobulina. Los períodos de incubación máximo, medio y mínimo fueron de 158, 116 y 93 días, respectivamente.

En laboratorios de referencia de la OMS se examinaron por el método radioinmunológico 11 lotes de la gamaglobulina sospechosa, de las cuales seis resultaron positivas para el antígeno de la hepatitis B. Las circunstancias en que ocurrió el brote epidémico se asemejan mucho al denominado estudio experimental no controlado en seres humanos.

An epidemic outbreak of hepatitis transmitted by gamma globulin (Summary)

An epidemic outbreak of hepatitis B which occurred among employees of a corporation in Rio de Janeiro, Brazil, during the period of December, 1973, through August, 1974, is described. A total 35 cases, 30 of which were detected among approximately 200 employees, and 5 among their relatives were recorded. The disease was benign, with 33 icteric and 2 non icteric patients.

An investigation on the mode of transmission showed that three cases appeared initially among the employees. To protect their colleagues it was decided to administer gamma globulin injections. Of the 120 employees who were injected by means of disposable syringes, 27 developed hepatitis. The investigation dis-

closed that at least two of the three initial cases had also been injected with gamma globulin three to four months before the onset of the disease. The five cases of hepatitis among approximately 20 relatives also developed on people who had been injected with gamma globulin. Long, medium, and short incubation periods were 158, 116, and 93 days respectively.

Eleven batches of the suspected gamma globulin were examined at WHO reference laboratories by means of the radioimmunological method. Six batches were positive for hepatitis B antigen. The circumstances under which the outbreak occurred are highly similar to those of the so called uncontrolled experimental study on human beings.

Poussées épidémiques d'hépatite transmise par gamma-globuline (Résumé)

Les auteurs décrivent une poussée épidémique d'hépatite B dans une entreprise, à Rio de Janeiro, Brésil, pendant la période de décembre 1973 à août 1974, avec un total de 35 cas, 30 d'entre eux parmi les 200 employés de l'entreprise et les cinq autres parmi les membres des familles des employés. La maladie fut bénigne, avec 33 patients ictériques et deux anictériques.

L'enquête entreprise sur le mode de transmission révéla, qu'au début, trois cas d'hépatite étaient apparus parmi les employés. La crainte de voir l'infection se transmettre à leurs collègues amena à la décision de les protéger par l'administration de gamma-globuline par injection. Sur les 120 employés à qui furent faites ces injections avec des aiguilles ne servant qu'une fois, 27 furent atteints d'hépatite. L'en-

quête révéla que deux, au moins, des trois cas initiaux avaient reçu une injection de gamma-globuline trois ou quatre mois avant le début de la maladie. Les cinq cas observés dans les familles des employés se présentèrent parmi une vingtaine de personnes qui avaient aussi été injectées avec gammaglobuline. Les périodes d'incubation maxima, moyennes et minima furent de 158, 116 et 93 jours, respectivement.

Dans les laboratoires de référence de l'OMS, 11 lots de la gamma-globuline douteuse furent examinés par la méthode radio-immunologique. Six d'entre eux furent positifs à l'antigène de l'hépatite B. Les circonstances dans lesquelles se produisit la poussée épidémique sont très semblables à ce que l'on connaît sous le nom d'étude expérimentale non contrôlée chez les êtres humains.