



**Universidade Federal do Acre
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
Mestrado em Ciências da Saúde na Amazônia Ocidental**

**PREVALÊNCIA, INCIDÊNCIA E RISCO RESIDUAL DO VÍRUS DA
IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA E DO VÍRUS DA HEPATITE C EM
DOADORES DE SANGUE NA AMAZÔNIA OCIDENTAL
BRASILEIRA**

Larissa da Silva Campos

Orientador: Prof. Dr. Miguel Junior Sordi Bortolini

RIO BRANCO – AC
2018



**Universidade Federal do Acre
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
Mestrado em Ciências da Saúde na Amazônia Ocidental**

**PREVALÊNCIA, INCIDÊNCIA E RISCO RESIDUAL DO VÍRUS DA
IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA E DO VÍRUS DA HEPATITE C EM
DOADORES DE SANGUE NA AMAZÔNIA OCIDENTAL
BRASILEIRA**

Larissa da Silva Campos

Orientador: Prof. Dr. Miguel Junior Sordi Bortolini

Dissertação submetida ao Programa de Pós-graduação Ciências da Saúde na Amazônia Ocidental da Universidade Federal do Acre como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde na Amazônia Ocidental.

RIO BRANCO - AC
2018

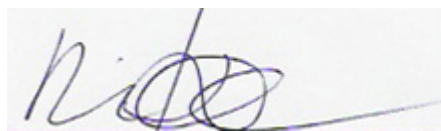
**PREVALÊNCIA, INCIDÊNCIA E RISCO RESIDUAL DO VÍRUS DA
IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA E DO VÍRUS DA HEPATITE C EM DOADORES
DE SANGUE NA AMAZÔNIA OCIDENTAL BRASILEIRA**

ALUNA: Larissa da Silva Campos

COMISSÃO EXAMINADORA

Presidente: Prof. Dr. Miguel Junior Sordi Bortolini (Orientador)

Examinadores:



Prof. Dr. Nilson Penha Silva
Membro interno



Prof. Dr. Paulo Roberto Juliano Martins
Membro externo

Prof. Dr. Romeu Paulo Martins Silva
Suplente

Data da Defesa: 29/09/2018

As sugestões da Comissão Examinadora e as Normas MECS para o formato da
Dissertação foram contempladas

Prof. Dr. Miguel Junior Sordi Bortolini

Dedico esta dissertação ao meu pai Delrimar, a minha mãe Ruth e ao meu esposo Hulan por todo incentivo e apoio incondicional.

AGRADECIMENTOS

Ao meu esposo Hulan pelo carinho, incentivo e, especialmente, pela paciência e compreensão durante esta jornada.

Aos meus pais, Delrimar e Ruth, por sempre estarem ao meu lado e serem meu alicerce. Aos meus irmãos, Thiago e Tássio, por tudo o que significam em minha vida.

Ao querido Prof. Dr. Miguel Junior Sordi Bortolini que aceitou ser meu orientador e acreditou nas minhas potencialidades. Obrigada por estar presente e por todo conhecimento a mim transmitido durante este tempo que estivemos juntos.

Ao estimado Prof. Dr. Orivaldo Florêncio de Souza pelos ensinamentos e o tempo a mim dedicado, auxiliando com os fundamentos epidemiológicos do estudo e com a análise estatística dos resultados obtidos.

Às gerentes do Hemoacre, Thereza Cristina Picado Pinheiro e Elba Luiza de Oliveira Souza, por me permitirem realizar este projeto e pelas grandes oportunidades de crescimento profissional e pessoal.

Aos membros avaliadores, Prof. Dr. Nilson Penha Silva e Prof. Dr. Paulo Roberto Juliano Martins, agradeço por aceitarem o convite para avaliar este estudo e pela disponibilidade.

Muito Obrigada!

RESUMO

O monitoramento do risco residual de infecção transfusional nos permite avaliar as melhorias alcançadas na segurança das doações de sangue e adotar políticas adequadas de redução dos riscos. Na Amazônia Ocidental brasileira ainda não existem estudos publicados referente ao tema. Portanto, este estudo tem como objetivo identificar a prevalência, a incidência, e o risco residual de infecção por HIV e HCV em doadores de sangue da Hemorrede do estado do Acre. Foram coletados e analisados dados das doações realizadas no período de 2008 a 2017. A taxa de incidência foi definida como o número de doadores que soroconverteram no período de estudo dividido pelo número de doadores-ano em risco. Para o cálculo do risco residual (RR) multiplicou-se a taxa de incidência pelo tempo da duração da janela diagnóstica, em fração de ano. Das 102.576 doações analisadas, a prevalência de HIV foi 167,6/100.000 doações e de HCV foi 179/100.000 doações. A taxa de incidência foi 4,01 e 6,15 por 100.000 doadores-ano para HIV, pré e pós-NAT, respectivamente, e para HCV foi 6,15 no período pós-NAT. Não foi possível identificar a incidência do HCV no período pré-NAT. O RR para HIV foi de 1 em 662.251 doações (0,151/100.000) e para HCV 1 em 595.232 (0,168/100.000). A prevalência de HIV e HCV nos doadores de sangue no Acre é maior que a média nacional, porém menor que em algumas regiões país. O risco residual de HIV diminuiu após a implantação do NAT, trazendo maior segurança para o suprimento sanguíneo estadual.

Palavras-chave: NAT, HIV, HCV, doadores de sangue, risco residual transfusional.

ABSTRACT

Monitoring the residual risk of transfusion infection allows us to assess the improvements achieved in the safety of blood donations and to adopt appropriate risk reduction policies. In the Brazilian West Amazon there are still no published studies on the subject. Therefore, this study aims to identify the prevalence, incidence, and residual risk of HIV and HCV infection in blood donors from Hemorrede in the state of Acre. Donor data were collected and analyzed between the period from 2008 to 2017. The incidence rate was defined as the number of donors who seroconverted in the study period divided by the number of donor-year at risk. To calculate the residual risk (RR), the incidence rate was multiplied by the duration of the diagnostic window, in fraction of a year. Of the 102,576 donations analyzed, HIV prevalence was 167.6/100,000 donations and HCV was 179/100,000 donations. The incidence rate was 4.01 and 6.15 per 100,000 donor-years for HIV, pre- and post-NAT respectively, and for HCV was 6.15 in the post-NAT period. It was not possible to identify the incidence of HCV in the pre-NAT period. The RR for HIV was 1 in 662,251 donations (0.151/100,000) and for HCV 1 in 595,232 (0,168/100,000). The prevalence of HIV and HCV in blood donors in Acre is higher than the national average but lower than in some country regions. The residual risk of HIV decreased after the implantation of NAT, bringing greater security to the state blood supply.

Key words: NAT, HIV, HCV, blood donors, residual transfusional risk.

LISTA DE SIGLAS

ANTI-HBC - *Antibody to Hepatitis B Core* (anticorpos contra o antígeno central ou nucleocapsídeo viral)

AIDS – Síndrome da Imunodeficiência Humana

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

AT – Agência Transfusional

CD – *Clusters of differentiation*

CGSH – Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados

CMIA – *Chemiluminescence* (quimioluminescência)

CMV – Citomegalovírus

CNS - Conselho Nacional de Saúde

DATASUS – Departamento de Informática do SUS

DNA - *Desoxiribonucleic acid* (ácido desoxirribonucleico)

EIA – Enzyme immunoassay (ensaio imunoenzimático)

EIE - Ensaio Imunoenzimático

ELISA - Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

FIOCRUZ – Fundação Oswaldo Cruz

FDA – *United States Food and Drug Administration*

FHB – Fundação Hemocentro de Brasília

FPS – Fundação Pró-Sangue Hemocentro de São Paulo

GM – Gabinete do ministro

HBV – *Hepatitis B vírus* (vírus da Hepatite B)

HBsAg – *HBV superficie antigen* (Antígeno de Superfície do vírus da hepatite B)

HCV – *Hepatitis C vírus* (vírus da hepatite C)

HEMOACRE – Centro de Hematologia e Hemoterapia do Acre

HEMOBRÁS - Empresa Brasileira de Hemoderivados e Biotecnologia

HEMOPROD – Boletim de produção hemoterápica

HIV – *Human immunodeficiency vírus* (vírus da Imunodeficiência Humana)

HTLV – *Human T-lymphotropic vírus* (vírus Linfotrópico Humano)

IC – Intervalo de confiança

MS – Ministério da Saúde do Brasil

ml – Mililitro

MP - *Minipool*

MP6 – *Minipool* de seis amostras (conjunto de amostras testadas em uma mesma reação)

NAT – *Nucleic Acid Test* (técnica de amplificação de ácidos nucleicos)

OMS – Organização Mundial de Saúde

PA – Pessoas-ano

PCR – *Polimerase Chain Reaction* (reação em cadeia da polimerase)

PCR-RT - *Polimerase Chain Reaction-Real Time* (reação em cadeia da polimerase em tempo real)

PJ – Período de janela

QLM - Quimioluminescência

RDC – Resolução da Diretoria Colegiada

RNA – *Ribonucleic acid*

RNA-HIV – *Ribonucleic acid – human immunodeficiency vírus*

RNA-HCV – *Ribonucleic acid – hepatitis C vírus*

RR – Risco Residual

SINASAN – Sistema Nacional de Sangue, Componentes e Derivados

SIT-NAT – Sítio Testador do NAT

SNVS - Sistema Nacional de Vigilância em Saúde

S/CO - *Sample/cut-off* (amostra/ponte de corte)

SUS - Sistema Único de Saúde

UCA - Unidade Coletadora de Amostras

UFAC – Universidade Federal do Acre

URA - Unidade Referenciadora de Amostras

VDRL - *Venereal Disease Research Laboratory*

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO.....	11
1. INTRODUÇÃO	12
1.1. Justificativa	14
1.2. Objetivo	15
1.2.1. Objetivo Geral.....	15
1.2.2. Objetivos Específicos.....	15
2. REVISÃO DA LITERATURA	16
2.1. Agentes Patogênicos – HIV e HCV	16
2.1.1. Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	16
Aspectos biológicos.....	16
Aspectos epidemiológicos	16
Aspectos diagnósticos.....	17
2.1.2. Vírus da Hepatite C (HCV).....	19
Aspectos biológicos.....	19
Aspectos epidemiológicos	20
Aspectos diagnósticos.....	21
2.2. Prevalência de HIV e HCV em doadores de sangue	21
2.3. Triagem Laboratorial de Doenças Infecciosas em Doadores de Sangue ...	24
2.3.1 Normas técnicas e sanitárias que regem a triagem laboratorial de doadores de sangue no Brasil	25
2.3.2. Triagem laboratorial dos doadores de sangue na Hemorrede Pública do Estado do Acre	28
2.4. O Risco Residual (RR) de Infecção Transfusional por HIV e HCV	30
3. ARTIGO - Prevalência, Incidência e Risco Residual do Vírus da Imunodeficiência Humana e Vírus da Hepatite C em Doadores de Sangue na Amazônia Ocidental Brasileira	35
REFERÊNCIAS	57

APRESENTAÇÃO

Esta dissertação de mestrado está organizada de acordo com o regimento do Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde na Amazônia Ocidental, da Universidade Federal do Acre (UFAC), e composta por dois capítulos. O capítulo 1 consiste na introdução, justificativa do tema de pesquisa (prevalência, incidência e risco residual de infecção pelo vírus da Imunodeficiência Humana e o vírus da Hepatite C em doadores de sangue do Centro de Hematologia e Hemoterapia do Acre), objetivos do estudo e a revisão da literatura.

Na fundamentação teórica são abordados aspectos biológicos, epidemiológicos e diagnósticos do HIV e do HCV; as recomendações técnicas e epidemiológicas da Organização Mundial de Saúde e do Ministério da Saúde sobre a triagem laboratorial dos doadores de sangue nos serviços de hemoterapia e a prática da Hemorrede do estado do Acre. São discutidos, também, a prevalência, a incidência e o risco residual de HIV e HCV em doadores de sangue em diversas regiões do mundo.

No capítulo 2 são apresentados os resultados da dissertação, em formato de artigo, por meio do manuscrito – Prevalência, incidência e risco residual do vírus da Imunodeficiência Humana e vírus da hepatite C em doadores de sangue na Amazônia Ocidental brasileira. O artigo foi elaborado em consonância com as normas da revista para qual será enviado e aguardará a avaliação da banca examinadora para ser submetido à publicação.

CÁPITULO I

1. INTRODUÇÃO

Anualmente, mais de 110 milhões de unidades de bolsas de sangue são coletadas e milhões de pessoas em todo o mundo têm suas vidas salvas por receberem transfusões de sangue ou produtos derivados.¹ No Brasil, em média, 4.088.504 pessoas se candidatam à doação de sangue e 3.127.957 hemocomponentes são transfundidos, por ano.^{2,3} A transfusão é um recurso vital que pode ser utilizado em uma ampla gama de clínicas. Nos países desenvolvidos a transfusão é mais comumente utilizada como suporte em cirurgias cardiovasculares, transplantes, traumas e no câncer.⁴ Por outro lado, em países em desenvolvimento é mais comum o uso em complicações obstétricas e no tratamento de anemias severas.⁴ Alguns pacientes, como os portadores de anemias hereditárias e os hemofílicos, necessitam de transfusões periódicas desde o nascimento. Para atendimento dessa demanda de componentes sanguíneos, os serviços de hemoterapia devem prover um suprimento de sangue adequado, seguro e efetivo à população.⁵

Com vistas ao fornecimento de sangue seguro e, conseqüentemente, à segurança transfusional, os serviços de hemoterapia têm adotado estratégias, não só de melhoria do recrutamento de doadores voluntários e seleção destes com base na avaliação do seu comportamento de risco, como também, de incorporação de novas tecnologias na triagem laboratorial do sangue doado.⁶ Desde os anos 80, com o advento da Síndrome da Imunodeficiência Humana, vem ocorrendo grande aprimoramento das técnicas aplicadas no rastreio dos doadores de sangue. Em princípio, os conjuntos diagnósticos adotados na rotina dos bancos de sangue consistiam apenas em imunoensaios, testes contra os anticorpos formados pelo sistema imunológico após a infecção e testes para identificação de antígenos, ou a combinação destes. No fim da década de 90, surgiram os testes moleculares, o que configurou um grande avanço para triagem laboratorial, uma vez que esta nova técnica diminuiu significativamente o período de janela de diagnóstica.⁷

Atualmente o rastreio de doadores de sangue recomendado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) preconiza que todas as doações de sangue passem por exames laboratoriais de alta sensibilidade para detectar minimamente o HIV, o HBV, o HCV e a Sífilis, e que a utilização de testes adicionais para outras infecções seja balizada no perfil epidemiológico de cada região.⁸ No Brasil, as normas técnicas e sanitárias determinam como obrigatória, além da realização do do rastreio mínimo indicado pela OMS, a detecção de marcadores da doença de Chagas, do vírus Linfotrópico Humano (HTLV), da malária, em regiões endêmicas e, em situações específicas, do Citomegalovírus (CMV). São utilizados na realização destes exames, kits sorológicos (imunoensaios) comerciais de alta sensibilidade e especificidade, e na detecção dos vírus da hepatite B, hepatite C e HIV, além dos imunoensaios, é obrigatória a realização do Teste de Amplificação do Ácido Nucleico – NAT.^{7,9}

A utilização do NAT foi legalmente instituída pelo Ministério da Saúde em 2002. Todavia, esta norma foi redefinida posteriormente por várias outras e apenas em 2013 a realização do NAT foi efetivamente regulamentada e, com isso, todos os serviços de hemoterapia do Brasil passaram a utilizar o teste em suas rotinas. A implantação complementou os imunoensaios já utilizados e agregou qualidade aos produtos sanguíneos.¹¹

A despeito de todas essas medidas adotadas, ainda persiste o risco residual de ingresso de doações infectadas para os estoques de sangue, visto que nenhum teste de rastreio utilizado atualmente confere total garantia de detecção dos agentes infecciosos.⁶ Os resultados falsos negativos podem ocorrer, principalmente, no período de janela diagnóstica, ocasião pós infecção em que ainda não é possível detectar nem a presença de antígenos, ou partículas virais, tampouco de anticorpos circulantes, uma vez que o vírus se apresenta com replicação local intracelular, ou com carga viral muito baixa, e o organismo ainda não produziu anticorpos para o agente infeccioso.¹² Deste modo, a transfusão ainda continua marcada pela possibilidade de transmitir doenças como AIDS e hepatite C, sobretudo, onde a prevalência e a incidência dessas enfermidades é maior.¹³

Estimar o risco residual de transmissão de infecção por transfusão sanguínea e conhecer indicadores epidemiológicos, como a incidência e

prevalência de determinadas infecções nos candidatos à doação, são ações necessárias para monitorar e melhorar os estoques de sangue.⁶

1.1. Justificativa

O estudo e a avaliação dos riscos de transmissão de agentes infecciosos por transfusões de sangue constituem desde sempre uma preocupação dos serviços de hemoterapia. No Brasil alguns dados publicados, especialmente, na região sul e sudeste abordam o assunto, porém, no norte do país publicações referente ao tema ainda são limitadas, apenas um estudo realizado no Pará, em 2017, relata a incidência e o risco residual de HIV e HCV em doadores de sangue na região.¹⁴

No estado do Acre, em 2017, a mídia local divulgou o caso de uma criança infectada pelo vírus da Imunodeficiência Humana após transfusão de sangue.¹⁵ A notícia casou comoção social e levantou o debate na população sobre a segurança do sangue fornecido pelos serviços de saúde no estado.

A implementação da realização do NAT em todas as doações da hemorrede estadual trouxe nova atenção sobre o risco residual de infecção transfusional. Contudo, como se trata de uma tecnologia recente na rotina dos serviços públicos da região, ainda não se tem estudos publicados sobre o impacto desta técnica no incremento da segurança transfusional nos serviços da Amazônia Ocidental brasileira. Diante do exposto, esta pesquisa justificou-se por apresentar dados que avaliam a segurança dos componentes sanguíneos transfundidos na população do Acre, no âmbito do risco infeccioso. Bem como, por disponibilizar informações epidemiológicas que podem subsidiar as ações de vigilância e definições de estratégias políticas pelo Hemocentro Coordenador do Acre, na figura de coordenador do Sistema Estadual de Sangue.

1.2. Objetivo

1.2.1. Objetivo Geral

Identificar a prevalência, a incidência e o risco residual de infecção por HIV e HCV em doadores de sangue da Hemorrede do Acre, no período de 2008 a 2017.

1.2.2. Objetivos Específicos

- Identificar a prevalência do HIV e HCV em doadores de sangue, que fizeram doação entre 2008 a 2017, e os fatores associados.
- Estimar a taxa de incidência e o risco residual de infecção por HIV e HCV em doadores de sangue antes e após a implantação do Teste de Amplificação de Ácido Nucleico (NAT).
- Identificar o ganho (*yield*) do NAT para a Hemorrede do Acre.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Agentes Patogênicos – HIV e HCV

2.1.1. Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)

Aspectos biológicos

O HIV é um vírus envelopado, com ácido ribonucleico (RNA) de fita simples, classificado como retrovírus e que pode ser encontrado no sangue e outros líquidos orgânicos. Uma vez na circulação sanguínea, o vírus infecta e pode replicar-se nas células do sistema imunológico, essencialmente em linfócitos. O ácido nucleico viral permanece integrando o DNA da célula hospedeira. A expressão viral é restrita em algumas células *in vivo*, e o HIV é o agente causador da Síndrome da Imunodeficiência Humana (AIDS).¹⁷

Distintos grupos e subtipos com diferenças antigênicas importantes já foram isolados, o HIV-1 e o HIV-2 são os dois principais tipos e existe uma importante reatividade cruzada entre eles. A evolução típica da infecção pelo HIV não tratada estende-se por aproximadamente uma década. Os estágios consistem em infecção primária, nesse estágio inicial observa-se uma queda significativa no número de células TCD4 circulantes; em seguida ocorre disseminação para os órgãos linfoides; latência clínica; expressão elevada do HIV; doença clínica e morte.^{16,17}

O HIV está presente no sangue em grandes concentrações e é estável às temperaturas de conservação de armazenamento dos hemocomponentes destinados à transfusão, portanto, o vírus pode estar presente em doações de sangue de indivíduos infectados. Estimativas de infectividade ligada à transfusão de produtos sanguíneos infectados são muito mais altas (cerca de 95%), devido à dose viral muito maior de exposição do que por outras vias.¹⁸

Aspectos epidemiológicos

A AIDS foi primeiramente descrita e registrada em homossexuais nos Estados Unidos, em 1981. Vinte anos depois tomou proporções epidêmicas na população mundial.¹⁶ A primeira infecção humana com HIV ocorreu na África antes

de 1930, em área rural. Após 1960, com a migração das pessoas infectadas para a cidade e o aumento do uso de seringa não estéreis, o vírus chegou aos grandes centros populacionais.¹⁷

A Organização Mundial de Saúde estima que mais de 30 milhões de pessoas em todo o mundo são portadoras do HIV e, destas, 25,7 milhões (69,93%) vivem na África. O HIV continua sendo um grande problema de saúde pública global, tendo ceifado mais de 35 milhões de vidas até o momento. Em 2017, 940 mil pessoas morreram de causas relacionadas ao HIV em todo o mundo.

O HIV-1 é endêmico em várias partes do mundo embora a sua incidência e prevalência seja baixa em certas regiões. O grupo M do HIV-1 é responsável por mais de 99% das infecções, enquanto a prevalência do HIV-2 está principalmente limitada a países da África Ocidental e Índia. Também foram observadas na África algumas infecções com o grupo O e grupo N do HIV.¹⁸

Aspectos diagnósticos

Logo após a descoberta do HIV, na década de 1980, os primeiros imunoenaios (IE) para a triagem de doadores de sangue e diagnóstico laboratorial de infecção por HIV foram licenciados e, a partir de então, aprimorados continuamente¹⁹. Os ensaios da primeira geração possuíam o formato indireto, ou seja, a presença de anticorpos específicos era detectada por um conjugado constituído por um anticorpo anti-IgG humano, que, na fase sólida, utilizava um lisado viral. Já a segunda geração desses testes passou a usar antígenos recombinantes e peptídeos sintéticos. Posteriormente, a terceira geração, implementou a tecnologia de ensaios imunoenzimáticos (EIA) em sanduíche, com detecção de anticorpos do HIV-2 e o Grupo O do HIV-1, seguida pela detecção do antígeno p24 do HIV-1 e, finalmente, em 1997, ocorreu a introdução de ensaios combinados de antígenos e anticorpos (quarta geração do teste).^{18,19}

Em meados do final dos anos 80 foram desenvolvidos em laboratórios de virologia clínica os ensaios moleculares baseados na Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) e no final da década de 1990 estes ensaios passaram a ser utilizados na triagem de doadores de sangue em amostras agrupadas (*pool*). Desde então a indústria de diagnóstico desenvolveu diferentes formatos de teste de

amplificação do ácido nucleico (NAT) para a detecção do RNA do HIV. O NAT foi implementado na triagem de doadores de sangue, principalmente, em *minipools* de 16-24 amostras, ou como ensaio multiplex, juntamente com o vírus da hepatite B (HBV) e o vírus da hepatite C (HCV).¹⁹

Atualmente, os métodos utilizados para identificar a presença do HIV empregam os seguintes alvos de rastreio: marcadores sorológicos anti-HIV-1, incluindo grupo O, mais anti-HIV-2; antígeno p24 do HIV (p24 Ag) e ácido nucleico viral: RNA do HIV ¹⁸. A utilização de testes unicamente com anticorpo tem sido, sempre que possível, substituída pelo uso de testes combinando antígeno e anticorpo do HIV (combinação de p24 HIV e anti-HIV-1 + anti-HIV-2). Em comparação com testes unicamente com anticorpos, estes testes proporcionam um melhor nível de sensibilidade em infecção inicial. Todavia, o objetivo de detectar 100% de todos os indivíduos infectados ainda não foi atingido, pois nenhum desses métodos está isento da possibilidade de apresentar resultados falsos negativos, ou seja, nem todas as pessoas infectadas possuem um marcador de infecção em nível de detecção pelos ensaios atuais, especialmente, na fase inicial da infecção. Outros motivos, menos expressivos, de resultados falsos negativos são: variabilidade genética, soroconversão atípica, resposta imune retardada ou erro laboratorial.¹⁹

No período de infecção primária ocorre a replicação viral localizada, denominada de fase eclipse, que representa o estabelecimento inicial da infecção. Nesse período a replicação do agente é lenta e nem sempre os testes que utilizam técnicas de biologia molecular são capazes de detectar o ácido nucléico¹⁹. Embora seja pouco provável a transmissão do vírus por contato sexual na fase eclipse, as doações de sangue coletadas durante este estágio de viremia de baixo nível podem ser infecciosas e escapar a detecção pelos algoritmos de triagem atualmente utilizados.⁸

Na fase seguinte de aceleração dinâmica, o RNA do HIV é o único marcador específico do vírus detectável durante 1-5 dias, seguido pelo antígeno p24, quando a carga viral é estimada em 10.000 cópias/ml/dia. Os valores de pico de mais de 10⁸ cópias de RNA de HIV-1/ml de plasma são atingidos antes da soroconversão e são seguidos por um declínio. Devido à formação dos imuno-complexos, o antígeno do HIV-1 desaparece gradualmente com o início da soroconversão.¹⁹

Os anticorpos podem ser detectados cerca de três semanas depois da infecção e cerca de seis dias depois da primeira detecção dos antígenos. O antígeno p24 do HIV pode aparecer 3 a 10 dias depois do RNA viral, e a sua detecção pode reduzir mais o período latente sorológico de 3 a 7 dias antes da detecção do anticorpo.¹⁸

O RNA viral pode ser detectado cerca de 7 a 11 dias depois da infecção, quando os resultados de testes antígeno-anticorpo HIV são negativos. A detecção do RNA do HIV pode reduzir o risco de transmissão do HIV por transfusão de doação de sangue infectado durante o período latente sorológico dos testes de antígenos e anticorpos.¹⁸

2.1.2. Vírus da Hepatite C (HCV)

Aspectos biológicos

O HCV é um vírus RNA da família *Flaviviridae*, com genoma em fita simples de polaridade positiva medindo 9,7 kilobases de comprimento e com cerca de 9400 nucleotídeos. Nessa sequência, encontra-se uma longa fase de leitura aberta (ORF – “Open reading frame”) que compreende quase todo o genoma e codifica uma poliproteína de pouco mais de 3000 aminoácidos. Apesar de ser um vírus hepatotrópico, pode proliferar em tecidos extra-hepáticos, como nas células mononucleares do sangue periférico. Como não é um vírus de DNA, não pode entrar no genoma do hospedeiro, sua meia-vida é de cerca de 2,5 horas. O HCV é dividido em sete genótipos principais e em mais de 100 subtipos diferentes.^{20,21}

O tempo de incubação da hepatite C mostra-se bastante variável, de 1 a 13 meses (média de 8 meses). Logo após a contaminação, o único marcador disponível é o RNA-HCV, já que os anticorpos surgem apenas 4 a 20 semanas após o contágio.^{20,21} As altas porcentagens de cronicidade da doença, seu potencial evolutivo para cirrose e hepatocarcinoma, assim como o fato de ser uma das mais frequentes etiologias diagnosticadas em casos de transplante hepático, fazem com que constitua grave problema de saúde pública.²¹

A maioria dos pacientes que são infectados são assintomáticos e não têm conhecimento do seu distúrbio. O HCV é o agente causal de mais de 90% das

hepatites pós-transfusionais, outras formas de contaminação são agulhas/seringas contaminadas, procedimentos médicos, odontológicos, acupunturista ou tatuagens, realizados de forma inadequada. Portanto, qualquer material cortante ou perfurante pode ser veículo transmissor do vírus de uma para outra pessoa.²¹ A hepatite C é responsável pela maior parte dos óbitos por hepatites virais, 75,8%, no Brasil, e representa a terceira maior causa de transplantes hepáticos.²²

Como durante tratamentos com transfusão os pacientes recebem grandes volumes de sangue ou de componentes de sangue, mesmo uma unidade de sangue com uma carga viral baixa pode causar infecção.⁸

Aspectos epidemiológicos

A infecção por HCV possui variância geográfica e ampla frequência em todo o mundo, quase 3% da população mundial está infectada pelo HCV, o que corresponde a um número entre 130 e 150 milhões de pessoas, sendo relevante o número de pessoas que desconhece o fato de albergar o vírus. Anualmente, entre 350.000 e 500.000 pessoas morrem devido a distúrbios hepáticos provocados pelo vírus. A hepatite C vem competindo com a doença hepática alcoólica como a maior causa de doença crônica do fígado, podendo ser a vencedora em várias áreas geográficas. A enfermidade é encontrada em todo o mundo. As regiões mais afetadas são as regiões do Mediterrâneo Oriental e a Europa, com uma prevalência de 2,3% e 1,5%, respectivamente. Países desenvolvidos como Estados Unidos (1,8%), Alemanha (0,6%), Canadá (0,8%), França (1,1%) e Austrália (1,1%) apresentaram menor prevalência.^{20,21}

No Brasil, de 1999 a 2017, foram notificados 331.855 casos de hepatite C com um dos marcadores – anti-HCV ou HCV-RNA reagente. Em 2017, a taxa de detecção da região Sul foi a maior, com 24,3 casos para cada 100 mil habitantes, seguida pelo Sudeste (15,6), Norte (6,3), Centro-Oeste (5,9) e Nordeste (3,2). O ranking das capitais com as maiores taxas de detecção de hepatite C apresentou 11 capitais com taxas superiores à nacional (11,9 casos por 100 mil habitantes). Destaca-se Porto Alegre/RS (90,7 casos por 100 mil habitantes) com a maior taxa entre as capitais, seguida de São Paulo/SP (36,1), Florianópolis/SC (33,7), Rio Branco/AC (27,8), Curitiba/PR (23,6), Vitória/ES (21,4), Porto Velho/RO (16,0), Boa

Vista/RR (15,6), Belo Horizonte/MG (15,3), Cuiabá/MT (13,0) e Manaus/AM (12,0). A menor taxa entre as capitais foi observada em Brasília/DF, com 4,2 casos para cada 100 mil habitantes.²²

Aspectos diagnósticos

O diagnóstico da infecção pelo HCV é realizado por métodos diretos e indiretos. Nos métodos indiretos são mensurados os anticorpos contra o vírus, como Anti-HCV IgM para infecção recente e o Anti-HCV IgG para infecção antiga. No método direto, são detectadas partículas virais através do teste de amplificação de ácido nucleico. Geralmente, os testes de imunoenaios são usados para triagens e técnicas com maior especificidade, como immunoblot, para confirmação da infecção. O RNA-HCV é positivo em pacientes com pelo menos 50 unidades internacionais de HCV, podendo diagnosticar a infecção em uma a duas semanas após a exposição ao HCV.^{20,21}

2.2. Prevalência de HIV e HCV em doadores de sangue

Segundo a OMS a prevalência de HIV e HCV em doações de sangue é, respectivamente, de 0,003% e 0,02% em países de alta renda, 0,08% e 0,21% em países de renda média alta, 0,20% e 0,40% em países de renda média baixa, e 1,08% e 1,03% em países de baixa renda. Essas diferenças refletem a variação da população que é elegível para doar sangue em cada país, por exemplo: o tipo de doador, se é voluntário não remunerado ou de reposição, e a eficácia do sistema de educação e seleção destes doadores.¹

O último Boletim de Produção Hemoterápica nacional, publicado em 2018, mostra que o atual percentual de inaptidão sorológica, entre os doadores de sangue, para os marcadores de doenças infecciosas, diminuiu drasticamente em relação a décadas anteriores, sendo, atualmente: 0,21% para HIV e 0,32% para HCV.² Contudo, quando esses valores são comparados aos de países desenvolvidos, ainda são considerados altos. Em um estudo publicado em 2013, realizado com doadores voluntários nos Estados Unidos da América, as taxas de infecção por HIV e HCV identificadas foram, respectivamente, 0,029% e 0,032%.²³

Na Tabela 1 foi elencada a prevalência de HIV em doadores de diversos países. A tabela foi construída como resultado do processo de busca de artigos publicados nos últimos cinco anos, na base de dados PUBMED, utilizando-se os descritores: “blood donors”, “prevalence”, “hcv” e “hiv”. Nessa pesquisa foram encontrados 128 artigos, e na leitura dos resumos foram selecionados 18 artigos que tinham como tema a prevalência de HCV e HIV em doadores de sangue.

TABELA 1 - Prevalência do HIV e HCV em doadores de sangue em diversos países

Referência	País	Prevalência	Técnica/Fabricante	Doações analisadas	Período de estudo
Velati et al, 2018	Itália	HCV - 58,9 x 10 ⁵ e HIV - 15,4 x 10 ⁵	NAT ID e NAT-MP6	21.808.352	2009 - 2015
Degefa et al, 2018	Etiópia	HCV – 1,33% e HIV – 1,03%	--	10.728	--
Siraj et al, 2018	Eritréia	HCV 0,7% e HIV – 0,3%	--	60.263	2010 - 2016
Okoroiwu et al, 2018	Nigéria (Calabar)	HCV – 3,6% e HIV – 4,2%	--	24.979	2005 - 2016
Alaidarous et al, 2018	Arábia Saudita (Majmaah)	HCV – 0,40% e HIV – 0,13%	Anti-HCV e Ab/Ag-HIV	3.028	2015 - 2017
Cao et al, 2018	China (Xiangya)	HCV – 1,43% e HIV – 0,16%	Anti-HCV e anti-HIV	442.121	2011 - 2016
Vermeulen et al, 2017 ²⁴	África do Sul	1,13%	HIV-RNA Procleix Ultrio Plus (Grifols, Barcelona, Espanha) e Anti-HIV Abbot Prisma ChLia (Abbott, Delkenheim, Alemanha)	397.640 (apenas doadores de 1ª vez)	2012-2015
Zadsar et al, 2017 ²⁵	Irã	3.6/100.000	Anti-HIV I/II (Biotest) e HIV BLOT 2.2 (Genelabs)	11.504.231	2008-2013
Karabaev et al, 2017 ²⁶	Quirguistão	0,78%	ELISA P24 Ag e Anti-HIV (DS-EIA-HIV-AgAb-SCREEN)	37.165	2013-2015
Crowder et al, 2016 ²⁷	Sudeste dos Estados Unidos	8,3/100.000	ELISA (Abbott Laboratories), Quimioluminescência (PRISM, Abbott), NAT (Hologic Grifols)	-	2009-2014
Raimondo et al, 2015 ²⁸	Itália	3-7 /100.000	Não foi relatado no estudo, apenas a utilização do NAT como uma das técnicas de triagem	5.557.902	2009-2011

Moiz et al, 2015 ²⁹	Paquistão	0,00111% (estimativa global combinada)	-	Metanálise	1988-2012
Kupek e Petry, 2014 ³⁰	Sul do Brasil (Santa Catarina)	1,30/1000 (pré-NAT) 1,58/1000 (pós-NAT)	Anti-HIV-1,2 O Prism, Abbott Laboratories (Wiesbaden, Alemanha); Enzygnost Integral II (Siemens, Marburg, Alemanha); Combo anti-HIV (Architect Laboratories, Wiesbaden, Alemanha); e NAT (Biomanguinhos, Brasil)	719.223	2007-2013
Kabinda et al, 2015 ³¹	República democrática do Congo	1,6%	Determine HIV 1-2TM	595	Jan-jun/2011
Mapako et al, 2013 ³²	Zimbábue	1,29% (doadores de primeira vez) e 0,42% (doadores de repetição)	A partir de 2007 Architect HIV Ag/Ab Combo assay (Abbott Diagnostics, Wiesbaden, Germany)	116.058 (doadores de primeira vez) e 434.695 (doadores de repetição)	2002-2010
Bruhn et al, 2013 ³³	África do Sul, Sudeste da Ásia (Singapura, Honk Kong, Malásia) Europa Mediterrânea (Itália e Espanha) Centro e Nordeste da Europa (Suíça, Eslovênia, Polónia, Finlândia, Dinamarca, Irlanda) e Oceania (Austrália e Nova Zelândia)	7.100 infecções detectadas	HIV Ag/Ab combo, NAT Procleix Ultrio assay (Novartis Diagnostics, Emeryville, CA) e anti-HIV (chemiluminescence immunoassay)	11.787.610	2005-2011
Wang et al, 2013 ³⁴	China	66 por 100.000	--	821.320	2008-2010
Sabino et al, 2012	Brasil	92,2/10	--	--	2007-2008

2.3. Triagem Laboratorial de Doenças Infecciosas em Doadores de Sangue

Dentre as estratégias recomendadas pela Organização Mundial de Saúde (OMS) para a manutenção dos estoques seguros de hemocomponentes, a análise de todas as doações para infecções transmissíveis pelo sangue é primordial. Aliada a esta estratégia deve estar a coleta de sangue de doadores voluntários e não remunerados; assim como, a utilização racional do sangue, com objetivo de diminuir transfusões desnecessárias e a implementação de sistemas de qualidade eficazes nos serviços hemoterápicos.⁸

O rastreio de infecções transmissíveis por transfusão é um dos componentes centrais dos programas nacionais de transfusão por todo o mundo. A primeira política de rastreio de abrangência global foi estabelecida em 1991, pelo Programa Mundial Contra AIDS da OMS, com a publicação da Declaração de Consenso sobre Rastreio de Doações de Sangue para Detecção de Agentes Infecciosos Transmissíveis por Transfusão Sanguínea.⁸

As atuais diretrizes preconizadas pela OMS indicam que cada país tenha normas nacionais que definam as exigências em relação ao rastreio de agentes infecciosos em todas as doações, seja em doação de sangue total ou por aférese. Devem ser estabelecidos algoritmos que determinem os testes vigentes a serem executados nos serviços, e que estas provas sejam feitas antes da disponibilização da bolsa de sangue e seus componentes para utilização clínica ou industrial. O rastreio de HIV, HBV, HCV e Sífilis é recomendado para todos os países. A triagem de outras infecções, tais como a malária, a doença de Chagas ou HTLV deve ser baseada em provas epidemiológicas locais. Os marcadores utilizados na detecção das doenças infecciosas devem contemplar minimamente: HIV-1 e HIV-2, com o método de combinação de antígenos-anticorpos do HIV ou apenas anticorpos do HIV; o antígeno de superfície de hepatite B (HBsAg); a combinação de antígenos-anticorpos do HCV ou apenas de anticorpos do HCV; e, para Sífilis (*Treponema pallidum*) anticorpos treponêmicos específicos.⁸

No Brasil, a triagem laboratorial dos doadores de sangue recebeu maior atenção na década de 80, com o advento da AIDS. Nesse período cerca de 2% dos casos de AIDS eram transmitidos por transfusão e mais de 50% dos hemofílicos apresentavam-se infectados pelo HIV.³⁵ Foi vivenciado, nesta mesma década, uma

epidemia de hepatite C, exemplo dramático do impacto da transmissão de um agente infeccioso, até então desconhecido, por meio da transfusão de sangue. A partir de então os testes sorológicos assumiram papel de grande relevância na prevenção de doenças transmitidas por transfusões no cenário nacional.³⁶

2.3.1 Normas técnicas e sanitárias que regem a triagem laboratorial de doadores de sangue no Brasil

A Constituição Federal de 1988, artigo 199, parágrafo 4, estabeleceu que a lei disporia sobre as condições e os requisitos para a coleta, processamento e transfusão de sangue e seus componentes, sendo vedado todo tipo de comercialização.³⁵ A lei 7.649, de 25 de janeiro de 1988, estabeleceu a obrigatoriedade do cadastramento de doadores de sangue e a realização de exames laboratoriais para hepatite B, Sífilis, doença de Chagas, malária e AIDS. Em 1993, a Portaria 137.617 normatizou as práticas hemoterápicas no Brasil, tornando obrigatória também a inclusão de testes para anticorpos contra o HCV nos exames de triagem.³⁷

As atividades previstas na Constituição foram plenamente regulamentadas, apenas, em 2001, pela Lei 10.205 (Lei do Sangue), ficando a cargo da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), coordenadora do Sistema Nacional de Vigilância em Saúde (SNVS), controlar e fiscalizar o sangue e seus hemocomponentes, uma vez que envolviam risco à saúde pública.¹⁰ Tal coordenação foi estabelecida por meio da Lei 9.782/1999.³⁸

Atualmente, o Sistema Nacional de Sangue, Componentes e Derivados (SINASAN) é coordenado pela Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados (CGSH), do Ministério da Saúde, e os serviços de hemoterapia são normatizados pela RDC/ANVISA nº 34 de 11 de junho de 2014, que dispõe sobre as Boas Práticas no Ciclo do Sangue e pela Portaria de Consolidação PCR nº 05 GM/MS de 28 de setembro de 2017, que consolida as normas sobre as ações e os serviços de saúde do Sistema Único de Saúde.^{9,39}

De acordo com essas normas, todo serviço de hemoterapia em território nacional, seja ele público ou privado, deverá realizar testes para infecções transmissíveis pelo sangue, a fim de reduzir riscos de transmissão de doenças e

em prol da qualidade do sangue doado, sendo obrigatória a realização de exames laboratoriais de alta sensibilidade a cada doação para detecção de: Sífilis; doença de Chagas; hepatite B; hepatite C; AIDS; HTLV I/II; Malária, em área endêmica; e CMV em pacientes imunossuprimidos.⁹ Para tanto, as normas determinam a utilização dos seguintes marcadores:

- Hepatite B: detecção do antígeno de superfície do vírus da hepatite B - HBsAg; detecção contra o capsídeo do HBV - anti-HBc (IgG ou IgG + IgM); e detecção do ácido nucleico (NAT) do HBV.
- Hepatite C: detecção do anticorpo contra o vírus da hepatite C (HCV) ou detecção combinada de anticorpo + antígeno do HCV; e detecção de ácido nucleico (NAT) do HCV.
- AIDS: detecção de anticorpo contra o HIV ou detecção combinada do anticorpo contra o HIV + antígeno p24 do HIV, subtipos 1, 2 e O; e detecção de ácido nucleico (NAT) do HIV.
- Doença de Chagas: detecção de anticorpo anti-*T. cruzi* por método de ensaio imunoenzimático (EIE) ou quimioluminescência (QLM).
- Sífilis: detecção de anticorpo anti-treponêmico ou não-treponêmico.
- HTLV: detecção de anticorpo contra o HTLV I/II.
- CMV: detecção de citomegalovírus.
- Malária: detecção do plasmódio ou de antígenos plasmodiais.⁹

Os componentes sanguíneos podem ser transfundidos apenas após a obtenção dos resultados finais não reagentes/negativos desses marcadores.

Quando um dos testes de triagem for reagente (positivo ou inconclusivo) em um doador de sangue que em doações prévias apresentava testes não reagentes/negativos, configura-se um caso de soroconversão ou viragem e este doador passa a ser inapto definitivo para doação de sangue.⁹

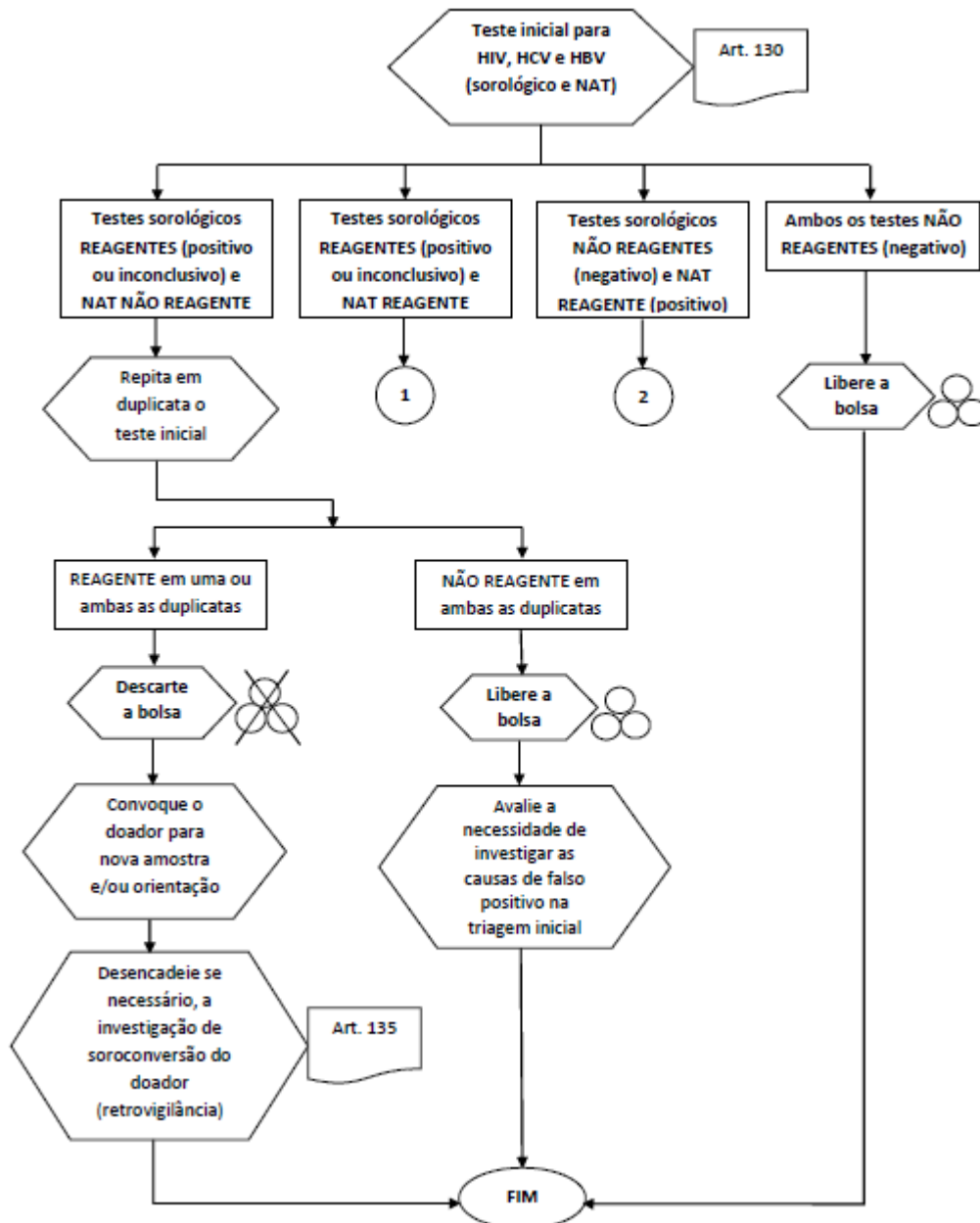
As técnicas imunoenzimáticas e quimioluminescentes preconizadas e aplicadas nas últimas décadas nos serviços de hemoterapia são extremamente sensíveis. Contudo, em 2002, o Ministério da Saúde, a fim de diminuir o período de “janela de detecção”, normatizou a utilização da tecnologia NAT, teste de biologia molecular cujo princípio é a detecção em tempo real dos produtos de amplificação gerados na Reação da Polimerase em Cadeia (PCR).⁵ O NAT é complementar aos

imunoensaios e não substitutivo, tendo em vista que, em algumas situações, com a progressão da infecção, a carga viral tende a ficar indetectável, o que pode produzir resultados falso-negativos no teste. Desta forma, sua relevância consiste em detectar precocemente os antígenos virais nos estágios logo após a infecção, enquanto os testes sorológicos ainda não detectam nem antígenos e nem anticorpos, minimizando o risco infeccioso das transfusões.⁷

Entretanto, devido ao alto custo necessário para implantação do NAT, a norma não se efetivou. No ano seguinte (2003), o MS com apoio da antiga Coordenação da Política Nacional de Sangue e Hemoderivados do Ministério da Saúde CPNSH/MS (atual CGSH/MS – Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados do Ministério da Saúde) e da ANVISA, com suporte também da recém-fundada HEMOBRÁS (Empresa Brasileira de Hemoderivados e Biotecnologia), responsável pelo fracionamento do plasma no Brasil, pleiteou junto à Bio-Manguinhos, o desenvolvimento de uma tecnologia nacional para produção dos testes NAT.⁵ Em dezembro de 2010, Bio-Manguinhos/FIOCRUZ obteve o registro do kit NAT aprovado pelo órgão regulador - ANVISA, possibilitando, assim, a implantação do NAT nos serviços de hemoterapia públicos brasileiros.⁵ A finalização da implantação do Teste de Amplificação de Ácidos Nucléicos para detecção dos Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e da hepatite C (HCV) ocorreu uma década após o início de todo o processo, em 2013. Foram instalados 14 Sítios Testadores do NAT (SIT-NAT), distribuídos nas cinco regiões geográficas do país, a fim de atender de forma adequada às unidades referenciadoras (URA) e unidades coletoras (UCA) de amostras, respeitando as suas particularidades de logística e de produtividade⁷. Após a finalização da implantação, o Ministério da Saúde publicou a Portaria 2.712/13, que redefiniu o regulamento técnico dos procedimentos hemoterápicos, e tornou obrigatória a realização do NAT HIV e HCV em todas as amostras de doadores de sangue coletado no território nacional.¹¹ Posteriormente, foi regulamentado e implantado o NAT HBV.⁹

O atual algoritmo utilizado na triagem laboratorial na Hemorrede Nacional está ilustrado na Figura 1.

Figura 1- Algoritmos para testagem de HIV, HCV e HBV e liberação de bolsas de sangue (testes sorológicos e NAT).



Fonte: PCR nº 05/2017/GM/MS.⁹

2.3.2. Triagem laboratorial dos doadores de sangue na Hemorrede Pública do Estado do Acre

O rastreio sorológico das doações coletadas nos serviços da rede pública de assistência hemoterápica no Acre é centralizado no setor de Sorologia do

Hemocentro Coordenador do estado (Hemoacre). A Hemorrede Pública Estadual possui 3 unidades que realizam coleta de doação de sangue, 1 Hemocentro Coordenador e 2 Núcleos de Hemoterapia. Um em cada microrregião de saúde do estado: o Hemocentro em Rio Branco (capital do estado); um Núcleo de Hemoterapia no município de Brasiléia, na região do Alto Acre; e um Núcleo em Cruzeiro do Sul, na região do Juruá. Estes serviços são responsáveis por 100% da coleta de sangue no estado, o que corresponde à cobertura de uma população de aproximadamente 829.619 habitantes. Aliado aos serviços que executam o ciclo de produção dos hemocomponentes, o estado também conta com 9 Agências Transfusionais (AT), 4 na capital e 5 no interior. As AT's são unidades intra-hospitalares responsáveis pelos procedimentos pré-transfusionais.

A triagem molecular (NAT), por sua vez, é referenciada para um dos sítios testadores de NAT da Hemorrede Pública Nacional, na Fundação Hemocentro de Brasília, no Distrito Federal.

As técnicas laboratoriais para a detecção do HIV e HCV utilizadas no Hemoacre no período de estudo foram *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) e Quimioluminescência (QLM). Os resultados dos testes foram determinados da seguinte forma: na técnica ELISA a amostra foi considerada positiva quando sua absorbância foi maior que o *cut off*, as amostras cuja absorbância estavam entre $cut\ off \pm 10\%$ foram consideradas inconclusivas e foram analisadas novamente em duplicata, se ao menos um dos testes manteve leitura nesta zona a amostra foi considerada como reativa. Na QLM a unidade de resultado do ensaio foi expresso por S/CO (amostra/*cut off*), amostras com valores S/CO < 0,80 foram consideradas não reagentes; amostras com valores S/CO ≥ 1 foram consideradas reagentes e amostras com valores S/CO $\geq 0,80$ e ≤ 1 foram consideradas indeterminadas, as amostras com este resultado foram testadas novamente em duplicata. Portanto, foram considerados resultados reagentes, os resultados da combinação de dois testes (ELISA ou QLM) reagentes ou a combinação de resultados dos imunoensaios inconclusivos ou negativos com NAT detectável.

De acordo com os relatórios de produção hemoterápica (HEMOPROD), o Hemoacre tem realizado, anualmente, em média: atendimento de 14.060

candidatos à doação, coleta de 11.519 bolsas de sangue, 100.264 testes sorológicos, destes, 12.533 para detecção de HIV e 12.533 de HCV. Os princípios e os Kits comerciais dos testes utilizados ao longo do período de estudo estão descritos no Tabela 2.

TABELA 2 – Kits comerciais utilizados na triagem dos doadores de sangue da hemorrede do Acre entre os anos de 2008 e 2017.

Período de uso	Marcador	Fabricante/País	Método	Nome Comercial	Período de janela
2008-2010	Anti-HIV I/II	Abbott/Alemanha	ELISA	EIA Kit HIV-1.2.O Murex (3ª geração) e HIV Ag/Ab Murex (4ª geração)	22 e 16 dias
	Anti-HCV	Abbott/Alemanha	ELISA	EIA Murex Anti-HCV 3ª geração	70 dias
2011-2017	HIV Ag/Ab	Abbott/Alemanha	QLM	CMIA Architect HIV Ag/Ab 4ª geração	16 dias
	Anti-HCV	Abbott/Alemanha	QLM	CMIA Architect Anti-HCV 3ª geração	70 dias
2013-2017	HIV e HCV	Fundação Oswaldo Cruz/Brasil	NAT	RT-PCR (NAT Bio-Manguinhos)	9/10 dias

Fonte: Dados fornecidos pelo setor de Sorologia do Hemoacre, 2018.

2.4. O Risco Residual (RR) de Infecção Transfusional por HIV e HCV

Qualquer agente patogênico transmissível pelo sangue tem o potencial de ser transmitido por transfusão. A probabilidade de infecção no receptor depende de um conjunto de fatores que incluem: a prevalência do agente no sangue da população doadora, a tolerância deste agente ao processamento e armazenamento do sangue, a sua infecciosidade e patogenicidade, o estado de saúde e imunológico do receptor e a efetividade dos testes de rastreio utilizados na detecção do agente.⁸

Nas últimas três décadas o desenvolvimento de testes cada vez mais sensíveis tem reduzido acentuadamente o risco de adquirir infecções transmitidas por transfusões. No entanto, mesmo com os grandes avanços tecnológicos, ainda existem limitações que conferem vulnerabilidade ao processo de detecção de uma infecção em candidatos à doação de sangue. Essa “vulnerabilidade” é evidenciada

quando doadores com uma infecção recente omitem informações relevantes no momento da triagem clínica, informações referentes à exposição a uma situação de risco, e realizam a doação. Nestes casos os testes da triagem laboratorial vão fornecer resultados falsos negativos, pois dependendo do tempo em que foi adquirido o agente infeccioso, o doador pode não ter um nível de vírus ou de anticorpos suficiente para detecção pelos exames disponíveis no mercado. Este período entre o contato com o agente, a aquisição da infecção e a capacidade de sua detecção pelos testes é denominado “período de janela”, durante o qual a doação de sangue é potencialmente infecciosa.⁴⁰ O período de janela, assim como a probabilidade de infecção, varia de acordo com: a quantidade de inóculo, o teste aplicado na triagem, o tipo do vírus (variantes) e o estado imunológico do doador. Portanto, a omissão de informação relevante após um comportamento de risco acrescido pode resultar na transmissão de infecção por transfusão, associada a um teste laboratorial falsamente negativo. Estes resultados podem ser ocasionados, também, por cepas virais ou soroconversões atípicas, por erros laboratoriais, entretanto, o motivo mais relevante para a sua ocorrência é o período de janela diagnóstica.²¹

Diante deste risco inerente a toda transfusão, Schreiber e colaboradores,⁴⁰ abordou em seu estudo a necessidade de estimar o risco de infecções veiculadas por essa terapia, demonstrando a importância deste dado no auxílio da monitoração da segurança dos estoques sanguíneos e na avaliação do potencial de novos testes de triagens. Para a realização da pesquisa foi utilizada uma técnica de monitoramento indireto, a qual lança mão de uma ferramenta matemática importante para a análise da segurança transfusional, a medida denominada “risco residual”.⁴⁰ O risco residual consiste na chance de contrair determinada infecção através do sangue transfundido, sendo determinado por meio da multiplicação da taxa de incidência de casos e o tempo da janela diagnóstica.⁴⁰ A taxa de incidência é definida como o número de doadores soroconvertidos dividido pelo número de doadores-ano em risco, ou seja doadores com doações subsequentes, cujas doações anteriores possuíam resultados não reagentes e a última doação teve resultado reagente, dividido pela soma dos intervalos entre as doações de todos os doadores de retorno.⁴⁰

O RR de infecção transfusional de diversos países está descrito na Tabela 3. Esta tabela foi construída como resultado do processo de busca de artigos dos últimos 10 anos na base dados PUBMED, utilizando-se os descritores: “residual risk” e “blood donors”. Nessa pesquisa foram encontrados 92 artigos, e na leitura do resumo foram identificados 23 artigos que apresentavam dados referentes ao risco residual de HIV, HCV e HBV em doadores de sangue em várias regiões do mundo.

TABELA 3 - Revisão dos estudos publicados nos últimos 10 anos, cujos os temas principais são prevalência e/ou incidência e risco residual de HIV, HCV e HBV em doadores de sangue.

Referência	País	Agente Infeccioso	Período de janela	Doações analisadas	Período de estudo	Risco Residual
Li <i>et al</i> , 2017 ⁴¹	China (Hefei, Dalian, Changzhi, Kaifeng, Mianyang e Fujian)	HBV	59 dias	558.089	2014 a 2015	34,14, 25,85, 158,35, 44,48, 20,04 e 56,35 por 10 ⁵ pa
Saber <i>et al</i> , 2017 ⁶	Teerã	HBV, HCV e HIV	HIV 22 dias, HCV 66 dias, HBV 59 dias	1.207.155	2005 a 2010	HIV 0,4 / 1 milhão; HCV 12,5 / 1 milhão e HBV 4,57 / 100 mil
Vieria <i>et al</i> , 2017 ¹⁴	Brasil (Pará)	HIV e HCV	Pré-NAT – HCV 70 dias e HIV 16 dias Pós-NAT – HCV 10 dias e HIV 9 dias	363.131	2009 a 2014	Pré-NAT-HCV 1 / 169.492 e HIV 1 / 107.527; Pós-NAT – HCV 1 / 769.231 e HIV 1 / 263.158
Crowder <i>et al</i> , 2017 ²⁷	Estados Unidos (Sudeste)	HIV	9.1 dias	2.838.944	2009 a 2014	2009 a 2010 1 / 562.000; 2011 a 2012 1 / 575.000 e 2013 a 2014 1 / 1.1 milhão
Bruhn <i>et al</i> , 2015 ⁴²	21 países (sete regiões internacionais)	HCV	QLM; ELISA; NAT-MP 16; NAT-MP 8 e NAT ID	10.897.105	2005 a 2011	Egito: Com NAT 1 / 250.000 e sem NAT 1 / 7.300. Outros países: Com NAT 1 / 10

						milhões e sem NAT 1 / 320.000
Kupek e Petry, 2014 ³⁰	Brasil (Santa Catarina)	HCV e HIV	Anti-HIV – 22 dias, Anti-HCV 32,8 dias, anti-HIV combo 14 dias e NAT HIV/HCV 9 dias	719.223	2007 a 2013	Pré-NAT: HIV 1 / 39.765 e HCV 1 / 20.727 Pós-NAT: HIV 1/98.906 e HCV 1 / 63.362
Tagny <i>et al</i> , 2014 ⁴³	África francófona	HIV	Anti-HIV 3 ^a geração	192.109	-	1 / 29.000 ou 34,1 / 10 ⁵
Li <i>et al</i> , 2013 ⁴⁴	China (Anhui)	HBV	59 dias	268.414	2009 a 2011	1 / 1853
Koch e Araújo, 2013 ⁴⁵	Portugal	HBV, HCV e HIV	Teste sorológicos : HBV 56 dias, HCV 66 dias e HIV 22 dias. NAT: HCV e HIV 5,5 dias e HBV 35 dias	209.640	1999 a 2010	HBV 1 / 526.000 HCV 1 / 3.33 milhões HIV 1 / 67 milhões
Mapako <i>et al</i> , 2013 ³²	Zimbábue	HIV	2002 a 2007 22 dias e 2008 a 2010 17 dias	116.058 e 434.695	2002 a 2010	1 / 5.496
Namululi, Guerrieri e Dramaix, 2013 ⁴⁶	República Democrática do Congo	HBV e HIV	-	7.442	2001 a 2005	HBV 1 / 257 HIV 1 / 4.608
Wang <i>et al</i> , 2013 ³⁴	China	HIV	22 dias	821.320	2008 a 2010	5,4 / 1 milhão de doações
Almeida-Neto <i>et al</i> , 2013	Brasil (Recife, Rio de Janeiro e São Paulo)	HCV	58,3 dias	307.354	2007	5 / 1 milhão de doações
Kim <i>et al</i> , 2012 ⁴⁷	Coreia	HBV, HCV e HIV	Anti-HIV 22 dias HIV-NAT 11 dias; Anti-HCV 66 dias; HCV-NAT 10 dias; HBsAg (EIA) 59 dias e	25.931.924	2000 a 2010	Pós-NAT: HIV 1 / 1.356.547; HCV 1 / 2.984.415; e HBV 1 / 43.666

			HBsAg (CLIA) 45 dias.			
Al Shaer <i>et al</i> , 2012 ⁴⁸	Emirados Árabes	HBV, HCV e HIV	-	169.781	2004 a 2009	Pré-NAT: HBV 1,41 / 1 milhão; HCV 1,73 e HIV 0,39. Pós-NAT: HBV 0,92 / 1 milhão; HCV 0 e HIV 0,39
O'Brien <i>et al</i> , 2012 ⁴⁹	Canadá	HBV, HCV e HIV	HIV 9,5 dias; HCV 8 dias e HBV 38,3 dias	3.936.925	2006 a 2009	HIV 1 / 8 milhões; HCV 1 / 6,7 milhões; HBV 1 / 7 milhões
Sabino <i>et al</i> , 2012 ⁵⁰	Brasil (Belo Horizonte, São Paulo e Recife)	HIV	15 dias	615.317	2007 e 2008	11,3 / 10 ⁶
Zou, Stramer e Dodd, 2012 ⁵¹	Estados Unidos	HIV, HCV, HBsAg	HIV 9,1 dias, HCV 7,4 e HBsAg 38 dias.	6.638.887	2007 e 2008	HIV 1 / 1.860.833, HCV 1 / 1.657.722 e HBsAg 1 / 366.509
Brant, <i>et al</i> , 2011 ⁵²	Inglaterra e Gales	HBV	80,5 dias	--	1996 a 2008	1.37 / 1 milhão
Kupek e Petry, 2011 ⁵³	Brasil	HBV (HBsAg e Anti-HBc)	59 e 82 dias	95.000	2003 a 2006	1 / 62.482, 1 / 30.821 e 1 / 47.559
Zou <i>et al</i> , 2010 ⁵⁴	Estados Unidos	HIV e HCV	HIV 9,1, HCV 7,4 e HBV	66 milhões	1999 a 2008	HIV 0,68 / 1 milhão (1 / 1.466.614)HCV 0,87 / 1 milhão (1 / 1.148.577)
Zou, <i>et al</i> , 2009 ⁵⁵	Estados Unidos	HBV	38 dias	--	2006 a 2008	1 / 282.000 e 1 / 280.000
Arregín <i>et al</i> , 2008	México	HIV	-	29.318 doadores	2003 a 2007	100 / 1 milhão
Laperche <i>et al</i> , 2008 ⁵⁶	França	HBV	HBsAg 38 dias e Anti-HBc 69 dias	--	2000 a 2006	1,51 a 0,69 / 1 milhão e 1,06 a 0,49 / 1 milhão

CAPÍTULO II

3. ARTIGO - Prevalência, Incidência e Risco Residual do Vírus da Imunodeficiência Humana e do Vírus da Hepatite C em Doadores de Sangue na Amazônia Ocidental Brasileira

Larissa da Silva Campos^{1,2} e Miguel Junior Sordi Bortolini²

¹Centro de Hematologia e Hemoterapia do Acre - HEMOACRE

²Universidade Federal do Acre – UFAC

RESUMO

CENÁRIO: O monitoramento do risco residual de infecção transfusional nos permite avaliar as melhorias alcançadas na segurança das doações de sangue e adotar políticas adequadas de redução dos riscos. Na Amazônia Ocidental brasileira ainda não existem estudos publicados referente ao tema. Portanto, este estudo tem como objetivo identificar a prevalência, a incidência, e o risco residual de infecção por HIV e HCV em doadores de sangue da Hemorrede do estado do Acre. **DESENHO DO ESTUDO E MÉTODOS:** Foram coletados e analisados dados das doações realizadas no período de 2008 a 2017. A taxa de incidência foi definida como o número de doadores que soroconverteram no período de estudo dividido pelo número de doadores-ano em risco. Para o cálculo do risco residual (RR) multiplicou-se a taxa de incidência pelo tempo da duração da janela diagnóstica, em fração de ano. **RESULTADOS:** Das 102.576 doações analisadas, a prevalência de HIV foi 167,6/100.000 doações e de HCV foi 179/100.000 doações. A taxa de incidência foi 4,01 e 6,15 por 100.000 doadores-ano para HIV, pré e pós-NAT, respectivamente, e para HCV foi 6,15 no período pós-NAT. Não foi possível identificar a incidência do HCV no período pré-NAT. O RR para HIV foi de 1 em 662.251 doações (0,151/100.000) e para HCV 1 em 595.232 (0,168/100.000). **CONCLUSÃO:** A prevalência de HIV e HCV nos doadores de sangue no Acre é maior que a média nacional, porém menor que em algumas regiões país. O risco residual de HIV diminuiu após a implantação do NAT, trazendo maior segurança para o suprimento sanguíneo estadual.

INTRODUÇÃO

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estimou em 2017 que, globalmente, 36 milhões e 900 mil pessoas são portadoras do vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e 71 milhões tem infecção crônica por hepatite C.^{1,2} No Brasil, foram notificados nos últimos 10 anos 194.217 casos de infecção pelo HIV e estimado, em 2016, que cerca de 657.000 indivíduos possuem o vírus da hepatite C (HCV).^{3,4} Dentre estas pessoas, uma parcela considerável não tem conhecimento do seu estado infeccioso, o que implica em ameaça ao suprimento dos estoques sanguíneos, uma vez que estes indivíduos podem acabar se tornando candidatos a doadores de sangue. A possibilidade de transmissão de agentes infecciosos por meio de transfusões fez, no passado, com que os serviços de hemoterapia e a comunidade científica passassem a ter uma nova preocupação em relação à segurança de seus estoques, o que resultou em um grande avanço na triagem laboratorial do sangue doado nas três últimas décadas. Contudo, apesar dos processos seletivos aplicados aos potenciais doadores impedirem que quase todas as unidades infectadas cheguem aos receptores, ainda existe o risco residual do sangue a ser transfundido estar infeccioso.

O risco de transmissão de infecção por transfusão depende, dentre outros fatores, especialmente, da prevalência do vírus no sangue da população doadora, da capacidade de excluir um doador que represente alto risco por meio da triagem clínica, e da efetividade dos testes de rastreio utilizados na detecção do agente infeccioso. A sensibilidade destes testes, assim como o período de janela (PJ), período compreendido entre o momento que se dá a introdução do agente infeccioso no hospedeiro suscetível e o início da detecção da presença de RNA viral, antígenos virais, ou mesmo dos anticorpos circulantes, estão diretamente relacionados à segurança do hemocomponente a ser transfundido.⁵ Até o final de década de 1990, período em que o Teste de Amplificação do Ácido Nucleico (NAT) passou a ser utilizado na triagem de doadores de sangue em alguns países da Europa e nos Estados Unidos, eram utilizados como métodos de rastreio sorológico apenas ensaios imunoenzimáticos (EIA),^{5,6} principalmente, *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) e Quimioluminescência (CMIA). Os EIAs são testes

extremamente sensíveis, no entanto, possuem um longo período de janela (PJ), 15 a 17 dias para a detecção do antígeno p24 do HIV (teste de 4ª geração) e 66 a 70 dias para a detecção do anticorpo anti-HCV (3ª geração). A introdução da tecnologia do NAT nos serviços hemoterápicos proporcionou a diminuição do período de janela diagnóstica, conferindo maior segurança do sangue a ser transfundido. No Brasil, a implantação do NAT nos serviços públicos de hemoterapia, para a detecção simultânea de HIV e HCV no sangue doado, iniciou-se em 2010, coordenada pela Coordenação Geral do Sangue e Hemoderivados do Ministério da Saúde (Órgão Governamental Federal). Contudo, a obrigatoriedade da realização do teste em 100% das bolsas de sangue no país foi regulamentada, definitivamente, apenas em 2013.^{7,8}

Com a implantação da triagem sorológica e molecular do sangue em vários países, o risco residual de infecções por HIV e HCV transmitidas por transfusão tornou-se muito baixo para avaliação direta, ou seja, por meio de abordagens convencionais, tal como acompanhamento de receptores de sangue. O risco de coletar uma doação infectada que é indetectável por testes de triagem é, portanto, calculado através de modelos matemáticos baseados na taxa de incidência de infecções por HCV e HIV entre doadores e na duração do período de janela da infecção viral.⁹ Estimar o risco transfusional das doenças virais transmitidas pelo sangue é uma prática utilizada em estudos de diferentes países de todos os continentes.^{5,10-15} Além de avaliar a vantagem da implantação de novas técnicas de rastreio, visa, principalmente, estimar a segurança do suprimento de sangue.¹⁶ Alguns estudos relatam a incidência e o risco residual de HIV e HCV em doadores de sangue brasileiros, porém, na Amazônia Ocidental brasileira, região amazônica do Brasil composta pelos estados do Acre, Amazonas, Roraima e Rondônia, ainda não existem estudos publicados sobre o tema.

Dessa forma, o objetivo do presente estudo foi identificar a prevalência, a incidência e o risco residual de infecção por HIV e HCV em doadores de sangue da Hemorrede do Acre, no período de 2008 a 2017.

MATERIAL E MÉTODOS

População estudada

A população de estudo consistiu nos candidatos à doação de sangue da Hemorrede Pública do Estado do Acre. A amostra compreendeu os doadores que doaram sangue no período entre 1º de janeiro de 2008 a 31 de dezembro de 2017. A Hemorrede Pública do Acre produz 100% dos hemocomponentes transfundidos no estado, realizando a cobertura de uma população estimada em 829.619 pessoas.¹⁷ A rede é composta por 12 serviços hemoterápicos: 1 Hemocentro Coordenador (Hemoacre), na capital do estado, 2 Núcleos de Hemoterapia, sendo um no município de Brasiléia e outro no município de Cruzeiro do Sul, 4 Agências Transfusionais (AT) na capital e 5 ATs distribuídas pelo interior do estado.

Coleta de dados

Os dados das doações de sangue foram obtidos no Hemoacre, extraídos do sistema de gestão Hemovida - sistema responsável pela informatização de todo o ciclo de produção de hemocomponentes, desde a captação de doadores até a distribuição do produto, controlando cada etapa do processo e permitindo o seu gerenciamento. Foi elaborado um banco de dados composto pelas variáveis: código e data da doação, código de identificação do doador, tipo de doador (de primeira vez ou de retorno), sexo, motivo da doação (espontânea ou reposição), faixa etária (16-24, 25-34, 35-44 ou ≥ 45 anos), nível de escolaridade (não alfabetizado/ensino fundamental incompleto, ensino fundamental, ensino médio ou ensino superior), estado conjugal (com conjuge ou sem conjuge), resultados dos testes de triagem laboratorial e o método utilizado em cada teste. A doação de sangue foi considerada de reposição quando advinda do indivíduo que doou para atender à necessidade de um paciente, feita por pessoas motivadas pelo próprio serviço, família ou amigos dos receptores de sangue para repor o estoque de componentes sanguíneos. E espontânea quando feita por pessoas motivadas para manter o estoque de sangue, decorrente de um ato de altruísmo, sem identificação do nome do possível receptor. Com relação aos tipos de doadores, estes foram classificados em doadores de primeira vez, quando estavam doando pela primeira

vez no serviço, e doador de retorno, quando já havia doado sangue anteriormente no serviço.

Foram incluídos neste estudo apenas doadores com dados completos no sistema Hemovida e com resultados laboratoriais conclusivos. Doadores com dados incompletos e resultados laboratoriais inconclusivos não foram incluídos no estudo.

Triagem sorológica e molecular de HIV e HCV

O rastreio sorológico de todas as doações de sangue realizadas no estado foi feito no Hemocentro Coordenador (Hemoacre), localizado na capital, Rio Branco. Todas as doações foram submetidas aos testes de triagem para anti-HCV (*hepatitis C antibody*), anti-*T.cruzi* (*Trypanosoma cruzi antibody*), anti-HTLV (*human T-lymphotropic vírus antibody*), HBsAg (*hepatitis B virus superficie antigen*), anti-HBc (*core antibody hepatitis B*) total, VDRL (*Venereal Disease Research Laboratory*), Pesquisa de Plasmódio (pelo método de gota espessa), dois testes para anti-HIV (*human immunodeficiency virus antibody*) 1 e 2, entre 2008 a 2012 (sendo um deles de 4ª geração) e, a partir de 2013, passou a ser utilizado apenas um testes para anti-HIV e Ag p24 (4ª geração) e HIV/HCV-RNA, conforme as determinações legais brasileiras preconizadas pelo Ministério da Saúde e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Órgãos Governamentais Federais.

Os kits utilizados na triagem do HIV e do HCV e os seus respectivos períodos de utilização na rotina estão descritos na Tabela 1. Os resultados foram considerados reagentes quando pelo menos duas leituras positivas foram identificadas. Para o HCV foram considerados reagentes somente os indivíduos com resultados em que a relação S/CO foi igual ou superior a 2,0 para o anti-HCV.

A triagem molecular para ambos os agentes virais foi executada por um dos Sítios Testadores do NAT da Hemorrede Pública Nacional, na Fundação Hemocentro de Brasília, no Distrito Federal. A testagem foi realizada com o kit NAT-HIV/HCV, fabricado por Bio-Manguinhos/FIOCRUZ. Trata-se de um kit multiplex, para testagem de *minipool* com 6 amostras. Quando o *minipool* apresenta RNA detectado, as amostras são repetidas individualmente para a identificação da

amostra positiva. Todos os testes foram realizados de acordo com as recomendações dos fabricantes.

Cálculo da prevalência

Para calcular a prevalência utilizou-se no numerador o total de doadores com resultado reagente para cada marcador (HIV e HCV) e no denominador o total de doadores no período, vezes 100.000 (cem mil).

Cálculo da taxa de incidência e do risco residual

A taxa de incidência foi definida como o número de doadores que soroconverteram no período de estudo dividido pelo número de pessoas-ano em risco. Foi considerado soroconversão quando um doador realizou uma doação reativa precedida de uma não reativa. O cálculo de pessoas-ano (PA) foi feito por meio da soma dos intervalos interdoações (data da última doação - data da doação anterior) de todos os doadores. Para os indivíduos que soroconverteram foi feito um ajuste no tempo de exposição ao risco, assumindo que a soroconversão ocorreu no ponto médio entre a última doação não reagente e a doação reagente. O risco residual (RR) foi calculado pelo método de Schreiber e colaboradores,¹⁶ multiplicando-se a taxa de incidência pelo tempo da duração da janela diagnóstica em fração de ano, conforme a fórmula $RR = \text{taxa de incidência} \times \text{período de janela do teste de triagem} / 365,25$ dias. Os períodos de janela diagnóstica foram de 16 dias para HIV e 70 dias para o HCV de 2008 a 2012, e de 9 e 10 dias, respectivamente, após a implementação do NAT, de 2013 a 2017.

Análise estatística

Foi montado um banco de dados em planilha eletrônica no programa Microsoft Excel com os resultados. Para a análise dos dados foi utilizado o software Stata 12.0, sendo admitido o intervalo de confiança (IC) de 95%. As características sociodemográficas relacionadas a soroprevalência foram analisadas através de modelos de regressão logística. O p valor abaixo de 0,05 foi considerado significativo.

Aspectos Éticos

A pesquisa foi realizada em conformidade com a Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde - CNS, que contempla as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa envolvendo seres humanos, mesmo que de forma indireta, através do manejo de seus dados. O estudo empregou apenas informações secundárias obtidas no sistema de gestão informatizado (Hemovida) do HEMOACRE e todos os dados foram manejados e analisados de forma anônima, sem identificação nominal dos participantes. Os resultados decorrentes do estudo foram organizados de forma agregada, não permitindo a identificação individual dos participantes.

RESULTADOS

Nos serviços de hemoterapia do estado do Acre, de 1º de janeiro de 2008 a 31 de dezembro de 2017, foram coletadas 102.576 doações de sangue, realizadas por 37.801 doadores. De 2008 a 2012, período pré-NAT, coletou-se 55.857 doações e, no pós-NAT, de 2013 a 2017, 46.719 doações. Dentre o total, 78.955 (76,97%) doações foram de doadores de retorno e 23.621 (23.02%) de doadores de primeira vez. A maior parte das doações foram espontâneas (56,72%), de doadores do sexo masculino (70,75%), na faixa etária de 25 a 34 anos (41,11%), com nível médio de ensino (42,60%) e que não possuíam conjuge (56%).

Prevalência de HIV e HCV

Das 102.576 doações, 172 foram reagentes para HIV, resultando numa prevalência de 167,6 por 100.000 doações. Como apresentado na Tabela 2, os resultados tiveram significância estatística em relação ao sexo, tipo e faixa etária do doador, portanto, a prevalência de HIV foi significativamente maior em doadores de primeira vez (270/100.000), do sexo feminino (210/100.000) e na faixa etária entre 16 e 24 anos (219/100.000).

Para o HCV, um total de 184 doações foram reagentes, resultando numa prevalência de 179 por 100.000 doações. Como mostrado na Tabela 3, a prevalência teve significância estatística em relação ao tipo de doador, sexo, faixa etária e nível de escolaridade. Portanto, a prevalência de HCV foi, significativamente, maior em doadores de primeira vez (457/100.000), do sexo feminino (219/100.000), com mais de 45 anos (609/100.000) e com ensino fundamental incompleto (348/100.000).

Em relação as chances de detecção do HIV ou HCV em um doador em função de suas características sociodemográficas, foi verificado que um doador de primeira vez tem 1,82 (IC 95%: 1,32 – 2,52) vezes maior chance de ser portador do HIV em relação ao doador de retorno. Para o HCV as chances são ainda maiores, 5,30 (IC 95%: 3,91- 7,19) vezes. Outra relação mostrou que, o doador com 45 anos ou mais de idade tem 6,7 (IC 95%: 4,12 - 10,88) vezes maior chance de ser portador do HCV do que os doadores que possuem entre 16 e 24 anos. Relações referentes

ao nível de escolaridade também tiveram significância estatística, doadores com nível fundamental de ensino incompleto ou não alfabetizados tem 1,71 (IC 95%: 1,04 - 2,81) vezes maior chance de ser portador do vírus da hepatite C em relação ao doador que possui nível superior de ensino.

Taxa de Incidência e Risco Residual

Dos 37.801 doadores que foram incluídos no estudo, apenas 10.148 realizaram pelo menos duas doações entre 2008 e 2012 (período pré-NAT) e 9.076, entre 2013 e 2017 (período pós-NAT), totalizando 19.224 doadores. Dentre estes, ocorreram apenas 2 soroconversões para HIV, uma soroconversão no período pré-NAT e 1 no pós-NAT e apenas 1 para HCV, que incidiu no período pós-NAT. A taxa de incidência para HIV foi 4,01 e 6,15, por 100.000 doadores-ano, pré e pós-NAT, respectivamente, e para HCV foi 6,15 no período pós-NAT. O risco residual de disponibilizar bolsas de sangue infectadas por HIV foi de 1 em 662.251 doações (0,151/100.00) e para HCV 1 em 595.232 (0,168/100.000).

Dentre as 46.719 doações testadas após a implementação do NAT (2013-2017), foram identificadas duas doações não reagentes quando testadas com o Kit CMIA HIV 4ª geração, porém, reagentes para HIV quando testadas pelo NAT-HIV/HCV, e 1 doação não reagente no teste com o Kit CMIA HCV 3ª geração, no entanto, reagente no NAT-HIV/HCV para HCV.

DISCUSSÃO

Este estudo investigou a prevalência e a incidência de HIV e HCV entre os doadores de sangue no estado do Acre e estimou, por primeira vez, o risco residual de disponibilizar hemocomponentes infectados por estes vírus à terapia transfusional na Amazônia Ocidental brasileira. Permitiu, também, avaliar as associações entre as referidas infecções e as características demográficas dos doadores.

Os resultados mostram que o perfil do doador de sangue da hemorrede do Acre é caracterizado por doadores jovens (67,7%), com até 34 anos de idade, do sexo masculino (70,7%), com nível médio de ensino (55,9%), sem conjuge (56,8%), de retorno (76,9%) e que realizam doações espontâneas (56,7%). A maioria destas características se assemelham ao perfil nacional do doador de sangue da Hemorrede Pública,¹⁸⁻²⁰ divergindo apenas a proporção entre o número de doadores do sexo masculino e feminino.²¹ No Acre esta razão é de 2,4, bem acima da nacional e não reflete a participação das mulheres proporcionalmente a sua representatividade na população estadual (49,79%).¹⁷ No Brasil, a contribuição feminina na doação de sangue tem apresentado uma tendência crescente, chegando a 41,28% em 2016.²¹

No que se refere à soroprevalência, foi identificado que a prevalência do HIV em doadores de sangue no Acre (167,7/100.000) é elevada quando comparada a outras regiões do Brasil, como, por exemplo, São Paulo (84,91/100.000), Minas Gerais (70,98/100.000), Pernambuco (119/100.000) e Santa Catarina (146/100.000).^{18,19,22} Esta diferença é ainda maior em relação a países desenvolvidos como os Estados Unidos (8,3/100.000).²³ No entanto, se mostrou menor que a de países da África Subsaariana (1.840/100.000).²⁴

Em relação a outro estado na região Norte do país, o Pará (209,9/100.000),²⁰ a prevalência do HIV em doadores de sangue no Acre se mostrou menor, o que pode ser reflexo das características epidemiológicas das duas unidades federativas (Acre e Pará), pois a taxa de detecção do HIV no Acre (8,7/100.000 hab.) tem sido a menor da região Norte nos últimos 10 anos, enquanto no Pará (26,8/100.000) está entre as maiores do país.³ Todavia, é necessário considerar, também, as

limitações desta comparação, uma vez que no estudo realizado no Pará a prevalência foi verificada apenas em doadores de primeira vez.

Foi identificado como fator associado aos doadores HIV-reagentes estar doando sangue pela primeira vez (IC 95%: 1,31 – 2,51). Tal achado pode aventar como hipótese justificativa um tema de extrema importância para a segurança dos estoques de sangue, a motivação dos doadores. Um estudo realizado na Fundação Pró-Sangue Hemocentro, o maior banco de sangue do Brasil, mostrou que 2,7% dos doadores reconheceram que a principal razão para doar foi ter acesso a testagem para o HIV.²⁵

Com relação a prevalência do HCV (179/100.000), o valor identificado é elevado frente aos achados em estudos de outros estados do país, tais como Pará (66,3/100.000) e Santa Catarina (128/100.000),^{20,22} e outras regiões do mundo, como: Europa (33,2/100.000), Irlanda e Dinamarca (41,5/100.000), África do Sul (58,8/100.000) e Oceania (64,1/100.000).¹⁵ Entretanto, bem abaixo dos valores encontrados em países onde a prevalência de HCV na população geral é alta, como na África Subsaariana (1.990/100.000), no Egito (2.865/100.000) e na Polônia (297,7/100.000).^{15,24} O alto valor da taxa de detecção de HCV na população do Acre (18,0/100.000), bem acima do valor nacional (11,9/100.000), pode ser um dos fatores que justifiquem os resultados encontrados.⁴ No último ano, o Acre ficou em quarto lugar no ranking dos estados do país com maior taxa de detecção de HCV, abaixo apenas do Rio Grande do Sul, São Paulo e Santa Catarina.⁴

Foram identificados como fatores associados aos doadores HCV-reagentes: ser doador de primeira vez, ter nível de ensino fundamental incompleto e ter idade ≥ 45 anos. Os indivíduos com 45 anos ou mais apresentaram 4,64 (IC 95%: 3,08 – 6,99,) vezes maior risco de estarem infectados por HCV em relação aos doadores mais jovens (16 a 24 anos). A relação direta entre o aumento da idade do doador e o aumento da prevalência pode ter como hipótese explicativa a elevada transmissão transfusional de HCV no passado, antes do estabelecimento do controle sorológico para o vírus da hepatite C como rotina nos bancos de sangue.²⁶ Um estudo realizado na Amazônia brasileira, sobre a prevalência de HCV na população geral, corrobora com tal hipótese, demonstrando que a maioria dos

infectados tinha mais de 39 anos de idade e o principal fator de risco verificado foi a transfusão sanguínea.²⁷

Identificar características epidemiológicas, tais como a prevalência dos agentes infecciosos entre os doadores de sangue e os fatores associados é essencial para determinar as políticas de segurança à terapia transfusional. Contudo, apenas estes dados não são suficientes para estimar o risco residual de se transfundir uma doação infecciosa. É necessário estimar a taxa de incidência destes agentes infecciosos dentre a população doadora e relacioná-la ao período de janela do método de triagem adotado no serviço.¹⁶

A taxa de incidência de soroconversão, expressa em doadores-ano, é uma estimativa da probabilidade de que um doador, que fez uma doação verdadeiramente não reagente, foi infectado dentro do período de um ano a partir de então.¹⁶ Entretanto, o risco para os estoques sanguíneos é o do doador já estar infectado no momento da doação soronegativa, ou seja, o risco residual (RR) é ter no estoque hemocomponentes liberados para uso, soronegativos, porém, infectados.

De acordo com os resultados encontrados, a taxa de incidência estimada, tanto para HIV, quanto para HCV, é de 6,15 por 100.000 doadores-ano e o risco residual de uma doação infecciosa, por HIV ou por HCV, entrar no fornecimento de sangue é, respectivamente, 1 em 662.251 doações (0,151/100.00) e 1 em 595.232 (0,168/100.000). A redução do RR para HIV, após a implantação do NAT, foi de 13,7%. Como não ocorreu soroconversão para HCV, de nenhum doador que realizou pelo menos duas doações dentro do período pré-NAT, combinou-se a taxa incidência de HCV, encontrada no período pós-NAT, com o período de janela do teste utilizado na fase anterior ao NAT, a fim de projetar o ganho estimado com a diminuição do período de janela. O resultado encontrado foi de 1 em 84.745, o que configuraria uma redução de 85,7% do RR para HCV. Em um estudo realizado em três grandes serviços de hemoterapia brasileiros, na região Sudeste e Nordeste do país, foi registrada a taxa de incidência do HIV de 22,55 por 100.000 doadores-ano, com risco residual de 0,680 por 100.000 doações, em 2008.¹⁹ Em outra pesquisa recente, na região Norte do país (Pará), a taxa de incidência do HIV foi de 14,03/100.000 PA e o RR de 0,380/100.000, para HCV a taxa de incidência foi

2,65/100.000 PA e o RR de 0,130/100.000.²⁰ Tanto no cenário nacional, quanto no regional, os valores são elevados em relação aos achados deste estudo. Tal fato pode se dever a uma limitação da pesquisa, que são os diferentes métodos adotados para a identificação da taxa de incidência e o risco residual nos diferentes serviços. Pode se dever, também, ao alto número de doadores esporádicos dentre os doadores de retorno, o que implicou em um número extremamente pequeno de indivíduos que atendiam ao critério de possuir no mínimo duas doações dentro de um dos períodos estudados. Contudo, os valores identificados estão bem acima dos registrados em países desenvolvidos, como os Estados Unidos, em 2014, em uma das regiões com maior prevalência de HIV entre os doadores no país, a taxa de incidência foi de 3,5 por 100.000 doadores-ano e o risco residual de 1 por 1,1 milhão de doações, ou seja, 0,088/100.000 doações.²³

Em relação aos casos de transmissão transfusional de HIV e HCV não ocorridos devido ao NAT, ou seja, doações NAT positivas com testes de triagem negativos, foram identificados no estudo 3 três doadores NAT-HIV/HCV reativos e CMIA não reativos, 2 para HIV e 1 para HCV, representando minimamente 12 pacientes protegidos de contraírem infecção transfusional, visto que cada bolsa de sangue total doada pode produzir até 4 hemocomponentes e, se estes produtos forem aliquotados, o número pode ser ainda maior. Os achados evidenciam o efetivo incremento na segurança dos estoques sanguíneos no estado e o elevado ganho (1/23.359,5 doações e 1/46.719 doações) proporcionado pelo NAT em relação ao rendimento em outros serviços, como por exemplo nos Estados Unidos (1/2.060.000 para HIV e 1/270.000 para HCV),¹⁰ sugerindo como justificativa a alta prevalência do HIV e HCV entre a população doadora de sangue em países em desenvolvimento, em comparação à países desenvolvidos. Pois, embora a tecnologia de amplificação de ácido nucleico reduza o período de janela, em países com uma incidência de infecção baixa, o proveito é mínimo uma vez que o número de doadores nesse período é geralmente muito baixo. Entretanto, em países com uma grande incidência de infecção, há provavelmente números importantes de doações em período de janela, que podem ser identificadas pelo NAT.²⁸

Apesar da prevalência tanto do HIV quanto do HCV, entre os doadores de sangue no Acre, ser menor que a da população do estado em geral, e o risco

residual de transmissão de infecção por transfusão ter reduzido após a implementação do NAT, conferindo maior segurança transfusional e trazendo benefícios aos receptores, ainda assim, se faz necessário investir em políticas de saúde mais eficazes de prevenção às hepatites e à AIDS na população em geral, e em medidas que proporcionem o aperfeiçoamento da triagem clínica no processo de seleção do doador, e que auxiliem na educação da população potencialmente doadora de sangue, a fim de fomentar a motivação altruísta do doador e a sua educação para o auto deferimento.

TABELA 1. Kits comerciais utilizados na triagem dos doadores de sangue no Acre (2008-2017).

Teste de triagem	Ensaio	Anos de Estudo		
		2008-2009	2010-2012	2013-2017
HIV				
	EIA Kit HIV-1.2.O Murex 3 ^a geração (Abbott)	X		
	HIV Ag/Ab Murex 4 ^a geração (Abbott)	X	X	
	CMIA Kit Architect HIV Ag/Ab 4 ^a geração (Abbott)		X	X
	RT-PCR (NAT Bio-Manguinhos)			X
HCV				
	EIA Anti-HCV Murex 3 ^a geração (Abbott)	X		
	CMIA Architect Anti-HCV 3 ^a geração (Abbott)		X	X
	RT-PCR (NAT Bio-Manguinhos)			X

TABELA 2. Prevalência de HIV em doações de sangue no Acre (2008-2017)

Características	Número de doações	Número de HIV positivo	Prevalência	p valor	AOR (IC 95%)	p valor
TOTAL	102,576	172	0,17			
Tipo de doador				< 0,001		
Primeira Vez	23,621	64	0,27		1,82 (1,32 – 2,52)	< 0,001
Retorno	78,955	108	0,14		1	
Sexo				0,033		
Masculino	72,575	109	0,15		1	
Feminino	30,001	63	0,21		1,30 (0,94 – 1,79)	0,101
Motivo doação				0,104		
Reposição	44,389	85	0,19		1,28 (0,94 – 1,72)	0,104
Espontânea	58,187	87	0,15		1	
Faixa etária				0,049		
16 a 24	27,291	60	0,22		1,62 (0,83 - 3,15)	0,142
25 a 34	42,169	70	0,17		1,42 (0,76 - 2,67)	0,268
35 a 44	22,779	30	0,13		1,15 (0,58 - 2,26)	0,677
≥ 45	10,337	12	0,12		1	
Escolaridade				0,786		
Ensino fundamental incompleto	12,637	20	0,16		1,17 (0,65 – 2,10)	0,589
Ensino fundamental	14.196	28	0,20		1,28 (0,75 – 2,18)	0,348
Ensino médio	57.373	96	0,17		0,98 (0,64 – 1,52)	0,962
Ensino superior	18.370	28	0,15		1	
Estado conjugal				0,058		
Sem cônjuge	58,269	110	0,19		1,15 (0,83 – 1,61)	0,383
Com cônjuge	44,307	62	0,14		1	

AOR = *adjusted odds ratio*, razão de chances ajustada para: tipo de doador, sexo, motivo da doação, faixa etária, escolaridade e estado conjugal.

TABELA 3. Prevalência de HCV em doações de sangue no Acre (2008-2017)

Características	Número de doações	Número de HCV positivo	Prevalência	p valor	AOR (IC 95%)	p valor
TOTAL	102,576	184	0,18			
Tipo de Doador				< 0,001		
Primeira Vez	23,621	108	0,46		5,30 (3,91 - 7,19)	< 0,001
Retorno	78,955	76	0,10		1	
Sexo				0,048		
Masculino	72,575	118	0,16		1	
Feminino	30,001	66	0,22		1,09 (0,80 - 1,49)	0,550
Motivo doação				0,256		
Reposição	44,389	72	0,16		1	
Espontânea	58,187	112	0,19		1,02 (0,75 - 1,37)	0,892
Faixa etária				< 0,001		
16 a 24	27,291	36	0,13		1	
25 a 34	42,169	53	0,13		1,49 (0,95 - 2,32)	0,077
35 a 44	22,779	32	0,14		1,69 (1,01 - 2,83)	0,045
≥ 45	10,337	63	0,61		6,7 (4,12 - 10,88)	< 0,001
Escolaridade				< 0,001		
Ensino fundamental incompleto	12.637	44	0,35		1,71 (1,04 - 2,81)	0,033
Ensino fundamental	14.196	24	0,17		1,28 (0,73 - 2,25)	0,377
Ensino médio	57.373	90	0,16		1,33 (0,83 - 2,04)	0,204
Ensino superior	18.370	26	0,14		1	
Estado conjugal				0,501		
Sem cônjuge	58,269	100	0,17		1	
Com cônjuge	44,307	84	0,19		1,07 (0,79 - 1,47)	0,637

AOR = *adjusted odds ratio*, razão de chances ajustada para: tipo de doador, sexo, motivo da doação, faixa etária, escolaridade e estado conjugal

TABELA 4. Taxa de incidência e Risco Residual de HIV e HCV antes e após a implantação do NAT

	2008-2012	2013-2017
HIV		
Número de soroconversões para HIV	1	1
Pessoa-ano	24.935	16.238
Taxa de incidência por 100.000 pa	4,01	6,15
Risco residual (por 100.000)	0,175	0,151
Risco residual (1 por X doações)	571.428	662.251
HCV		
Número de soroconversões para HCV	0	1
Pessoa-ano	-	16.238
Taxa de incidência por 100.000 pa	-	6,15
Risco residual (por 100.000)	-	0,168
Risco residual (1 por X doações)	-	595.238

REFERÊNCIAS

- 1 World Health Organization. Global Health Observatory data repository. 2018.<http://apps.who.int/gho/data/view.main.22100WHO?lang=en>. (acessado 1 ago2018).
- 2 World Health Organization. Hepatitis C. 2018.<http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c> (acessado 1 ago2018).
- 3 Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico HIV Aids 2017. Brasília: Ministério da Saúde; 2017; 64.
- 4 Ministério da Saúde. Hepatites virais - Boletim Epidemiológico. Brasília: Ministério da Saúde; *Ministério da Saúde* 2018; **49**: 1–69.
- 5 Dwyre DM, Fernando LP, Holland P V. Hepatitis B, hepatitis C and HIV transfusion-transmitted infections in the 21st century. *Vox Sanguinis* 2011; **100**: 92–98.
- 6 Weber B. Screening of HIV infection: Role of molecular and immunological assays. *Expert Review of Molecular Diagnostics* 2006; **6**: 399–411.
- 7 Brasil. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 2.712 de 12 novembro de 2013. Brasília: Diário Oficial da União; 2013.
- 8 Petry A. Implantação dos testes de amplificação de ácidos nucleico HIV/HCV Bio-Manguinhos® na triagem de doadores de sangue: questões epidemiológicas e logísticas. [Tese]. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina; 2013.
- 9 Velati C, Romanò L, Piccinini V, Marano G, Catalano L, Pupella S *et al.* Prevalence, incidence and residual risk of transfusion-transmitted hepatitis C virus and human immunodeficiency virus after the implementation of nucleic acid testing in Italy: a 7-year (2009-2015) survey. *Blood Transfusion* 2018.
- 10 Zou S, Dorsey KA, Notari EP, Foster GA, Kryzstof DE, Musavi F *et al.* Prevalence, incidence, and residual risk of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus infections among United States blood donors since the introduction of nucleic acid testing. *Transfusion* 2010; **50**: 1495–1504.
- 11 O'Brien SF, Yi QL, Fan W, Scalia V, Fearon MA, Allain JP. Current incidence and residual risk of HIV, HBV and HCV at Canadian Blood Services. *Vox Sanguinis* 2012; **103**: 83–86.
- 12 Wang J, Liu J, Yao F, Wen G, Li J, Huang Y *et al.* Prevalence, incidence, and residual risks for transfusion-transmitted human immunodeficiency virus Types 1 and 2 infection among Chinese blood donors. *Transfusion* 2013; **53**: 1240–1249.
- 13 Mapako T, Mvere DA, Chitiyo ME, Rusakaniko S, Postma MJ, Van Hulst M. Human immunodeficiency virus prevalence, incidence, and residual transmission risk in first-time and repeat blood donations in Zimbabwe:

- Implications on blood safety. *Transfusion* 2013; **53**: 2413–2421.
- 14 Al Shaer L, Abdulrahman M, John TJ, Alhashimi A. Trends in prevalence, incidence, and residual risk of major transfusion-transmissible viral infections in United Arab Emirates blood donors: Impact of individual-donation nucleic acid testing, 2004 through 2009. *Transfusion* 2012; **52**: 2300–2309.
 - 15 Bruhn R, Lelie N, Busch M, Kleinman S, Vermeulen M, Reddy R *et al.* Relative efficacy of nucleic acid amplification testing and serologic screening in preventing hepatitis C virus transmission risk in seven international regions. *Transfusion* 2015; **55**: 1195–1205.
 - 16 Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, Korelitz JJ. The Risk of Transfusion-Transmitted Viral Infections. *New England Journal of Medicine* 1996; **334**: 1685–1690.
 - 17 Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Estimativa da População. 2017 <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/ac/panorama> (acessado 1 ago2018).
 - 18 Loureiro P, de Almeida-Neto C, Proietti ABC, Capuani L, Gonçalves TT, de Oliveira CDL *et al.* Contribution of the Retrovirus Epidemiology Donor Study (REDS) to research on blood transfusion safety in Brazil. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* 2014; **36**: 152–158.
 - 19 Sabino EC, Gonçalves TT, Carneiro-Proietti AB, Sarr M, Ferreira JE, Sampaio DA *et al.* Human immunodeficiency virus prevalence, incidence, and residual risk of transmission by transfusions at Retrovirus Epidemiology Donor Study-II blood centers in Brazil. *Transfusion* 2012; **52**: 870–879.
 - 20 Vieira PCM, Lamarão LM, Amaral CE de M, Corrêa AS de M, de Lima MSM, Barile KA dos S *et al.* Residual risk of transmission of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus infections by blood transfusion in northern Brazil. *Transfusion* 2017; **57**: 1968–1976.
 - 21 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). 5º Boletim de Produção Hemoterápica - Hemoprod 2016. Brasília: ANVISA; 2018; **5º**.
 - 22 Kupek E, Petry A. Major Article Changes in the prevalence , incidence and residual risk for HIV and hepatitis C virus in Southern Brazilian blood donors since the implementation of NAT screening. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2014; **47**: 418–425.
 - 23 Crowder LA, Steele WR, Notari EP, Hopkins CK, Lima JLO, Foster GA *et al.* Prevalence, incidence, and risk factors of human immunodeficiency virus infection in blood donors in the Southeastern United States. *Transfusion* 2017; **57**: 404–411.
 - 24 Tagnya CT, Murphy EL, Lefrèrec JJ, Francophone recherches transfusionnelles en A. Le groupe de recherches transfusionnelles d’Afrique francophone: bilan des cinq premières années. *Transfusion Clinique et Biologique* 2014; **21**: 37–42.
 - 25 Truong HHM, Bлатыta P, Santos FM, Montebello S, Esposti SPD, Hangai F *et al.* Blood Donor Test-Seeking Motivation and Prior HIV Testing

- Experiences in São Paulo, Brazil. *Aids* 2015; **19**: 1574–1578.
- 26 Valente VB, Covas DT, Costa Passos AD. Marcadores sorológicos das hepatites B e C em doadores de sangue do Hemocentro de Ribeirão Preto, SP. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2005; **38**: 488–492.
- 27 Fonseca JCF, Brasil LM. Infecção pelo vírus da hepatite C na região Amazônica Brasileira. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2004; **37**: 1–8.
- 28 Vermeulen M, Lelie N, Sykes W, Crookes R, Swanevelder J, Gaggia L *et al.* Impact of individual-donation nucleic acid testing on risk of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, and hepatitis C virus transmission by blood transfusion in South Africa. *Transfusion* 2009; **49**: 1115–1125.

REFERÊNCIAS

- 1 World Health Organization. Blood safety and availability. World Health Organization. 2016.<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs279/en/> (acessado 3 nov2017).
- 2 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). 5º Boletim de Produção Hemoterápica - Hemoprod 2016. Brasília: ANVISA; 2018; 5º.
- 3 Ministério da Saúde (BR). Caderno de Informação: Sangue e Hemoderivados. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
- 4 World Health Organization. Global Status Report on Blood Safety 2016. Geneva: WHO; 2017.
- 5 Petry A. Implantação dos testes de amplificação de ácidos nucleico HIV/HCV Bio-Manguinhos® na triagem de doadores de sangue: questões epidemiológicas e logísticas. [Tese]. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina; 2013.
- 6 Saber HR, Tabatabaee SM, Abasian A, Jamali M, SalekMoghadam E, Hajibeigi B *et al.* Incidence and Residual Risk of HIV, HBV and HCV Infections Among Blood Donors in Tehran. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion* 2017; **33**: 412–416.
- 7 Ministério da Saúde (BR). Implantação e Rotina dos Testes de Ácidos Nucleicos (NAT) nos Serviços de Hemoterapia. Brasília: Ministério da Saúde; 2013.
- 8 Organização Mundial de Saúde. Rastreamento de dádivas de sangue para detecção de infecções transmissíveis por transfusão: recomendações. 2010; 1–77.
- 9 Brasil. Ministério da Saúde. Portaria de Consolidação nº 05, de 28 de setembro de 2017. PCR nº 5/2017/GM/MS - Consolidação das normas sobre as ações e os serviços de saúde do Sistema Único de Saúde. Brasília: Diário Oficial da União; 2017.
- 10 Brasil. Lei nº 10.205, de 21 de março de 2001. Brasília: Diário Oficial da União; 2001; : 1–13.
- 11 Brasil. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº 2.712 de 12 novembro de 2013. Brasília: Diário Oficial da União; 2013.
- 12 Ministério da Saúde (BR). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 26. Brasília: Ministério da Saúde; 2013.
- 13 Garraud O, Filho LA, Laperche S, Tayou-Tagny C, Pozzetto B. The infectious risks in blood transfusion as of today – A no black and white situation. *Presse Medicale* 2016; **45**: 303–311.
- 14 Vieira PCM, Lamarão LM, Amaral CE de M, Corrêa AS de M, de Lima MSM, Barile KA dos S *et al.* Residual risk of transmission of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus infections by blood transfusion in northern Brazil. *Transfusion* 2017; **57**: 1968–1976.

- 15 G1 Acre. Criança é infectada com vírus HIV após transfusão de sangue e Hemoacre diz que caso é “fatalidade”. Rio Branco: G1 Acre; 2018<https://g1.globo.com/ac/acre/noticia/crianca-e-infectada-com-virus-hiv-apos-transfusao-de-sangue-e-hemoacre-diz-que-caso-e-fatalidade.ghtml> (acessado 17 mar2018).
- 16 Jawetz, Melnick AGFB. Vírus da Imunodeficiência Humana. In: *Microbiologia Médica*. AMGM, 2014.
- 17 Murray. *Vírus da Imunodeficiência Humana. Microbiologia Médica*. 8º ed Elsevier: Rio de Janeiro, 2017.
- 18 Ministério da Saúde (BR). Manual técnico para o diagnóstico da infecção pelo HIV. Brasília: Ministério da Saúde; 2016.
- 19 Weber B. Screening of HIV infection: Role of molecular and immunological assays. *Expert Review of Molecular Diagnostics* 2006; **6**: 399–411.
- 20 Moosavy SH, Davoodian P, Nazarnezhad MA, Nejatizadeh A, Eftekhari E, Mahboobi H. Epidemiology, transmission, diagnosis, and outcome of Hepatitis C virus infection. *Electronic physician* 2017; **9**: 5646–5656.
- 21 Boukai LK. Guia de Treinamento para o Kit NAT HIV/HCV Bio-Manguinhos. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2011.
- 22 Ministério da Saúde. Hepatites virais - Boletim Epidemiológico. Brasília: Ministério da Saúde; *Ministério da Saúde* 2018; **49**: 1–69.
- 23 Dorsey KA, Moritz ED, Steele WR, Eder AF, Stramer SL. A comparison of human immunodeficiency virus, hepatitis C virus, hepatitis B virus, and human T-lymphotropic virus marker rates for directed versus volunteer blood donations to the American Red Cross during 2005 to 2010. *Transfusion* 2013; **53**: 1250–1256.
- 24 Vermeulen M, Swanevelder R, Chowdhury D, Ingram C, Reddy R, Bloch EM *et al*. Use of Blood Donor Screening to Monitor Prevalence of HIV and Hepatitis B and C Viruses , South Africa. 2017; **23**: 1–4.
- 25 Zadsar M, Pourfathollah AA, Rasouli M, Karimi G. Trends in sero-epidemiology of human immunodeficiency virus in voluntary blood donations in Iran, 2008-2013. *Archives of Iranian Medicine* 2017; **20**: 135–140.
- 26 Karabaev BB, Beisheeva NJ, Satybaldieva AB, Ismailova AD, Pessler F, Akmatov MK. Seroprevalence of hepatitis B, hepatitis C, human immunodeficiency virus, *Treponema pallidum*, and co-infections among blood donors in Kyrgyzstan: A retrospective analysis (2013-2015). *Infectious Diseases of Poverty* 2017; **6**: 1–9.
- 27 Crowder LA, Steele WR, Notari EP, Hopkins CK, Lima JLO, Foster GA *et al*. Prevalence, incidence, and risk factors of human immunodeficiency virus infection in blood donors in the Southeastern United States. *Transfusion* 2017; **57**: 404–411.
- 28 Raimondo M, Facco G, Regine V, Pupella S, Grazzini G, Suligo B. HIV-positive blood donors unaware of their sexual at-risk behaviours before donation in Italy. *Vox Sanguinis* 2016; **110**: 134–142.

- 29 Bushra M, Barkat A, Chatha MH, Ahmed R, Zaheer HA. HIV prevalence in blood donors and recipients in Pakistan: a meta-analysis and analysis of blood-bank data. *WHO South East Asia Journal of Public Health* 2015; **4**: 176–183.
- 30 Kupek E, Petry A. Major Article Changes in the prevalence , incidence and residual risk for HIV and hepatitis C virus in Southern Brazilian blood donors since the implementation of NAT screening. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2014; **47**: 418–425.
- 31 J KM, Ramazani SY, Misingi P. du Congo : efforts réalisés et dé fi s à relever. 2015; : 342–349.
- 32 Mapako T, Mvere DA, Chitiyo ME, Rusakaniko S, Postma MJ, Van Hulst M. Human immunodeficiency virus prevalence, incidence, and residual transmission risk in first-time and repeat blood donations in Zimbabwe: Implications on blood safety. *Transfusion* 2013; **53**: 2413–2421.
- 33 Bruhn R, Lelie N, Custer B, Busch M, Kleinman S, Vermeulen M *et al*. Prevalence of human immunodeficiency virus RNA and antibody in first-time, lapsed, and repeat blood donations across five international regions and relative efficacy of alternative screening scenarios. *Transfusion* 2013; **53**: 2399–2412.
- 34 Wang J, Liu J, Yao F, Wen G, Li J, Huang Y *et al*. Prevalence, incidence, and residual risks for transfusion-transmitted human immunodeficiency virus Types 1 and 2 infection among Chinese blood donors. *Transfusion* 2013; **53**: 1240–1249.
- 35 Saraiva JCP. A história da Hemoterapia no Brasil. *Rev bras hematol hemoter* 2005; **27**: 153–158.
- 36 Ferreira AW, Belem ZR, Moura ME, Camargo ME. Aspectos da padronização de testes sorológicos para a doença de Chagas: um teste imunoenzimático para a triagem de doadores de sangue. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo*. 1991; **33**: 123–128.
- 37 Valente VB, Covas DT, Costa Passos AD. Marcadores sorológicos das hepatites B e C em doadores de sangue do Hemocentro de Ribeirão Preto, SP. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2005; **38**: 488–492.
- 38 Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 4º Boletim de Produção Hemoterápica. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2017; **4**: 1–18.
- 39 Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC N° 34, de 11 de Junho de 2014. Dispõe sobre as Boas Práticas no Ciclo do Sangue. Brasília: Diário Oficial da União; 2014.
- 40 Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, Korelitz JJ. The Risk of Transfusion-Transmitted Viral Infections. *New England Journal of Medicine* 1996; **334**: 1685–1690.
- 41 Li L, Han T, Zang L, Niu L, Cheng W, Lin H *et al*. The current incidence, prevalence, and residual risk of hepatitis B viral infections among voluntary

- blood donors in China. *BMC infectious diseases* 2017; **17**: 754.
- 42 Bruhn R, Lelie N, Busch M, Kleinman S, Vermeulen M, Reddy R *et al*. Relative efficacy of nucleic acid amplification testing and serologic screening in preventing hepatitis C virus transmission risk in seven international regions. *Transfusion* 2015; **55**: 1195–1205.
- 43 Tagnya CT, Murphy EL, Lefrèrec JJ. Francophone recherches transfusionnelles en A. Le groupe de recherches transfusionnelles d’Afrique francophone: bilan des cinq premières années. *Transfusion Clinique et Biologique* 2014; **21**: 37–42.
- 44 Li W, Gao Z, Yang C, Li J, Li L, Lv R *et al*. The Estimation of Prevalence, Incidence, and Residual Risk of Transfusion-Transmitted Human Hepatitis B Infection from Blood Donated at the Anhui Blood Center, China, from 2009 to 2011. *PLoS ONE* 2013; **8**: 1–7.
- 45 Koch C, Araújo F. Evolução do risco residual infeccioso para o VIH, VHC e VHB, nas dádivas de sangue do Centro Hospitalar de S. João, entre os anos de 1999 e 2010. *Acta Medica Portuguesa* 2013; **26**: 371–376.
- 46 Namululi BA, Guerrieri C, Dramaix MW. Prévalence et incidence du VIH et de l’hépatite B chez les donneurs de sang et estimation du risque résiduel de transmission du virus VIH et du virus VHB par la transfusion sanguine. Une étude à l’hôpital provincial général de référence de Bukavu, Républi. *Revue d’épidémiologie et de santé publique* 2013; **61**: 139–144.
- 47 Kim MJ, Park Q, Min HK, Kim HO. Residual risk of transfusion-transmitted infection with human immunodeficiency virus, hepatitis C virus, and hepatitis B virus in Korea from 2000 through 2010. *BMC Infectious Diseases* 2012; **12**: 160.
- 48 Al Shaer L, Abdulrahman M, John TJ, Alhashimi A. Trends in prevalence, incidence, and residual risk of major transfusion-transmissible viral infections in United Arab Emirates blood donors: Impact of individual-donation nucleic acid testing, 2004 through 2009. *Transfusion* 2012; **52**: 2300–2309.
- 49 O’Brien SF, Yi QL, Fan W, Scalia V, Fearon MA, Allain JP. Current incidence and residual risk of HIV, HBV and HCV at Canadian Blood Services. *Vox Sanguinis* 2012; **103**: 83–86.
- 50 Sabino EC, Gonçalves TT, Carneiro-Proietti AB, Sarr M, Ferreira JE, Sampaio DA *et al*. Human immunodeficiency virus prevalence, incidence, and residual risk of transmission by transfusions at Retrovirus Epidemiology Donor Study-II blood centers in Brazil. *Transfusion* 2012; **52**: 870–879.
- 51 Zou S, Stramer SL, Dodd RY. Donor Testing and Risk: Current Prevalence, Incidence, and Residual Risk of Transfusion-Transmissible Agents in US Allogeneic Donations. *Transfusion Medicine Reviews* 2012; **26**: 119–128.
- 52 Brant LJ, Reynolds C, Byrne L, Davison KL. Hepatitis B and residual risk of infection in English and Welsh blood donors, 1996 through 2008. *Transfusion* 2011; **51**: 1493–1502.
- 53 Kupek E, Petry A. Comparison of Epidemiological Methods for Estimation of Hepatitis B Incidence and Residual Risk for Blood Donors in Southern

- Brazil. *Journal of Transfusion* 2011; **2011**: 1–8.
- 54 Zou S, Musavi F, Notari EP, Stramer SL, Dodd RY. Prevalence, incidence, and residual risk of major blood-borne infections among apheresis collections to the American Red Cross Blood Services, 2004 through 2008. *Transfusion* 2010; **50**: 1487–1494.
- 55 Zou S, Stramer SL, Notari EP, Kuhns MC, Krysztof D, Musavi F *et al.* Current incidence and residual risk of hepatitis B infection among blood donors in the United States. *Transfusion* 2009; **49**: 1609–1620.
- 56 Laperche S, Maniez M, Barlet V, El Ghouzzi M-H, Le Vacon F, Levayer T *et al.* A revised method for estimating hepatitis B virus transfusion residual risk based on antibody to hepatitis B core antigen incident cases. *Transfusion* 2008; **48**: 2308–2314.