

Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

Denys Eiti Fujimoto

**Risco residual de transmissão por transfusão das hepatites B e C na coorte de doadores
de sangue do estado do Acre**

Rio de Janeiro

2018

Denys Eiti Fujimoto

Risco residual de transmissão por transfusão das hepatites B e C na coorte de doadores de sangue do estado do Acre

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Pública e Meio Ambiente, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Orientadora: Prof.^a Dra. Carmen Freire

Rio de Janeiro

2018

Catálogo na fonte
Fundação Oswaldo Cruz
Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde
Biblioteca de Saúde Pública

F961r Fujimoto, Denys Eiti.
Risco residual de transmissão por transfusão das hepatites B e C na coorte de doadores de sangue do estado do Acre. / Denys Eiti Fujimoto. -- 2018.
75 f. : il. color. ; tab.

Orientadora: Carmen Freire.
Tese (doutorado) – Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2018.

1. Reação Transfusional. 2. Vírus da Hepatite B.
3. Hepacivirus. 4. Doadores de Sangue. I. Título.

CDD – 22.ed. – 616.3623098112

Denys Eiti Fujimoto

Risco residual de transmissão por transfusão das hepatites B e C na coorte de doadores de sangue do estado do Acre

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Pública e Meio Ambiente, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Aprovada em: 04 de abril de 2018.

Banca Examinadora

Prof. Dr. Helio Moraes de Souza
Universidade Federal do Triangulo Mineiro

Prof. Dr. José Francisco Comenalli Marques Júnior
Universidade de Campinas

Prof^ª Dra. Gina Torres Rego Monteiro
Fundação Oswaldo Cruz – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Prof^ª Dra. Sabrina Santos
Fundação Oswaldo Cruz – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Prof^ª Dra. Carmen Freire
Fundação Oswaldo Cruz – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Rio de Janeiro

2018

In memoriam, dedico esta tese de doutorado ao Prof. Dr. Sérgio Koifman, meu orientador de mestrado do Programa da Universidade Federal do Acre, e meu incentivador para continuar pelo Doutorado, obrigado pelos ensinamentos, orientação, por dividir sua experiência e sabedoria, e por ser meu incentivador para continuar a jornada.

AGRADECIMENTOS

Dedico um agradecimento especial à minha família, que por tantas vezes deixei de olhá-los, de dar uma atenção quando pediam, ou precisaram, mas que com amor e paciência, souberam me perdoar e esperar...

Agradeço às Professoras Dra. Carmen Freire e Dra. Rosalina Koifman pela orientação, dedicação e aprendizado nestes anos de convivência.

Especial sentimento de gratidão à Profa Carmen Freire pela sua paciência e dedicação não desistindo nos momentos de minha fraqueza e desânimo, que com sabedoria me ajudou na condução de meu trabalho.

À Profa. Dra. Gina Monteiro, que mesmo não sendo minha orientadora, por muitas vezes estendeu sua mão dando apoio e orientações essenciais para a continuidade de meu trabalho.

Agradeço à Escola Nacional de Saúde Pública e à Fundação Oswaldo Cruz, aos seus professores e funcionários pelo suporte e orientações essenciais para o desenvolvimento de meu trabalho.

À CAPES pelo incentivo financeiro recebido nestes anos de desenvolvimento de meu Doutorado.

Ao Hemocentro Coordenador do estado do Acre, em especial à Gerente Geral Dra. Thereza Picado Pinheiro, e aos funcionários do serviço de Tecnologia da Informação pela disponibilização das informações utilizadas nesta tese.

À Secretaria Estadual de Saúde do estado do Acre, Divisão de Imunização e Rede de Frio da Secretaria Estadual de Saúde do Acre ofereceu acolhimento e informações importantes sobre a cobertura vacinal do estado, e que permitiu enriquecer o artigo para a qualificação.

RESUMO

A terapêutica transfusional é reconhecida como prática médica com risco de efeitos adversos, como as infecções transmissíveis por transfusão (ITT). Com a identificação do vírus da imunodeficiência humana, a ITT ganhou relevância, com consequente preocupação para estimar o risco residual de ITT. O estado do Acre (Região Norte do Brasil), apresenta alta prevalência de hepatite viral B (HBV) e hepatite viral C (HCV), com possível risco aumentado para a ITT. O objetivo desta tese é caracterizar o perfil epidemiológico, dos doadores de repetição, e resultado sorológico de HBV e HCV, estimar seu respectivo risco residual, pela modelagem matemática, utilizando valores de incidência de soroconversão e janela sorológica, em um estudo de coorte retrospectivo das doações de sangue realizadas entre janeiro de 2001 e dezembro de 2015. O método de enzimaímmunoensaio (ELISA) foi utilizado em 75% das doações e em 25% foi utilizada quimioluminescência (CMIA). Foram cadastrados 80.602 doadores, dos quais 90,61% eram caucasianos brasileiros, 66,85% do sexo masculino, 55,13% solteiros e 65% tinham segundo grau completo ou mais. Foram realizadas 131.563 doações, sendo que 108.284 (82,3%), por doadores de repetição e 17,7% por doadores de primeira vez. A positividade para os doadores de repetição foi: para o antígeno de superfície do HBV (HBsAg) de 0,06% (CMIA) a 0,27% (ELISA), para o antígeno core do HBV (Anti-HBc) de 0,25% (CMIA) a 2,52% (ELISA), e para o HCV de 0,12% (CMIA) a 1,07% (ELISA). A positividade para doadores de primeira vez foi consideravelmente maior. Para o HBV, a taxa de incidência foi de 33,38/100.000 pessoas-ano, e o risco residual estimado pelo HBsAg foi de 53,9 (variando de 33,8 a 79,6) para cada 1.000.000 de doações de sangue, e para HBV total foi de 512,4 (321,3-755,5) para cada 1.000.000 de doações. Para o HCV, a taxa de incidência foi de 117,97/100.000 pessoas-ano e o risco residual de 213,3 (122,8-303,8) para cada 1.000.000 de doações. O risco residual estimado no presente estudo, foi maior, quando comparado a países desenvolvidos, sendo que a vacinação, aliado à triagem clínica dos doadores, podem ter evitado que o risco pudesse ser maior. Reconhecê-la como problema de saúde pública irá contribuir para que autoridades sanitárias e de saúde mantenham o controle da evolução com consequente prevenção de impactos negativos à população.

Palavras-chave: Infecção Transmitida por Transfusão. Vírus da Hepatite B. Vírus da Hepatite C. Doadores de Sangue.

ABSTRACT

Transfusion therapy is recognized as medical practice with risk of adverse effects, such as transfusion-transmissible infections (TTI). With the emergence of the human immunodeficiency virus, TTI has gained relevance, with a consequent concern to estimate the residual risk of transfusion transmission. The State of Acre (Northern Region of Brazil), has high prevalence of viral hepatitis B (HBV) and viral hepatitis C (HCV), with possible increased risk for TTI. The purpose of this thesis is to characterize the epidemiological profile of frequent blood donors and serological results of HBV and HCV, estimate the residual risk, through a mathematical modeling, using seroconversion and serological window incidence values, in a retrospective cohort study of blood donations performed between January 2001 and December 2015. The enzyme immunoassay (ELISA) method was used in 75% of the donations and in 25% chemiluminescence (CMIA) was used. In the study 80,602 donors were enrolled, of which 90.61% were Brazilian Caucasians, 66.85% were male, 55.13% were single and 33.58% were secondary school students. These donors made 131,563 donations, of which 108,284 (82.3%) were performed by repeat donors and 17.7% by first-time donors. The positivity for repeat donors were: for HBV surface antigen (HBsAg) of 0.06% (CMIA) 0.27% (ELISA), for HBV core antigen (Anti-HBc) of 0.25% (CMIA) at 2.52% (ELISA), and for 0.12% HCV (CMIA) at 1.07% (ELISA). The positivity for first-time donors was considerably higher. For HBV, the incidence rate was 33.38 / 100,000 person-years, and the residual risk estimated by HBsAg was 53.9 (ranging from 33.8 to 79.6) for every 1,000,000 blood donations, and for total HBV was 512.4 (321.3-755.5) for every 1,000,000 donations. For HCV, the incidence rate was 117.97 / 100,000 person-years and the residual risk was 213.3 (122.8-303.8) for every 1,000,000 donations. The residual risk estimated in the present study was higher when compared to developed countries, considering that it is a state with high historical HBV and HCV indexes, and vaccination, combined with clinical screening of donors, may have avoided that the risk could be greater. Recognizing it as a public health problem will contribute to health and health authorities maintaining control of the evolution with consequent prevention of negative impacts to the population.

Keywords: Residual Risk. Transfusion Transmitted Infection. Hepatitis B Virus. Hepatitis C Virus. Cohort. Blood Donors.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | | |
|------------|---|----|
| Quadro 1 - | Principais estudos sobre risco residual de HBV e HCV..... | 30 |
| Quadro 2 - | Evolução sorológica do HBV quanto ao comportamento da detecção pelo teste sorológico HBsAg..... | 36 |
| Figura 1 - | Fluxograma de obtenção dos dados de doadores do Hemocentro Coordenador do estado do Acre, no período entre 2001 e 2015..... | 39 |
| Figura 2 - | Histograma da idade da coorte de doadores de repetição do Hemocentro Coordenador do estado do Acre, no período entre 2001 e 2015..... | 43 |

LISTA DE TABELAS

| | | |
|------------|--|----|
| Tabela 1 - | Características epidemiológicas da coorte de doadores de sangue do Hemocentro Coordenador do Acre, 2001-2015..... | 40 |
| Tabela 2 - | Positividade sorológica para HBV e HCV das doações de sangue realizadas no Hemocentro Coordenador do Acre, 2001-2015..... | 41 |
| Tabela 3 - | Características epidemiológicas da coorte de doadores de repetição, Hemocentro Coordenador do Acre, 2001-2015..... | 42 |
| Tabela 4 - | Prevalência de positividade sorológica para HBV pelo teste de HBsAg, de acordo com as variáveis epidemiológicas da coorte de doadores do Acre..... | 44 |
| Tabela 5 - | Prevalência de positividade sorológica para HBV pelo teste de Anti-HBc, de acordo com as variáveis epidemiológicas da coorte de doadores do Acre..... | 45 |
| Tabela 6 - | Prevalência de positividade sorológica para HCV de acordo com as variáveis epidemiológicas da coorte de doadores do Acre..... | 46 |
| Tabela 7 - | Taxa de incidência de soroconversão para HBV e HCV nos doadores de sangue do Hemocentro Coordenador do Acre, 2001-2015..... | 47 |
| Tabela 8 - | Risco residual de transmissão estimado de HBV e HCV na coorte de doadores de repetição do Hemocentro Coordenador do Acre, 2001-2015..... | 49 |
| Tabela 9 - | Estimativa do risco residual de transmissão de HBV e HCV na coorte de doadores de repetição com a introdução do NAT, considerando a janela sorológica..... | 49 |

LISTA DE ABREVIACOES E SIGLAS

| | |
|----------|--|
| AIDS | <i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i> (Síndrome da imunodeficiência adquirida) |
| Anti-HBc | Anticorpo contra o núcleo da hepatite B |
| CMIA | <i>Chemoluminescence Magnetic Immunological Assay</i> (Quimioluminescência) |
| DNA | <i>Desoxirribonucleic Acid</i> (Ácido desoxirribonucleico) |
| ELISA | <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i> (Enzimaímunoensaio) |
| ENSP | Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca |
| EUA | Estados Unidos da América |
| FACTS | <i>Frequency of Agents Communicable by Transfusions Study</i> |
| HbsAg | Antígeno de superfície da hepatite B |
| HBV | <i>Hepatitis B virus</i> (Vírus da hepatite B) |
| HCV | <i>Hepatitis C virus</i> (Vírus da hepatite C) |
| HGV | <i>Hepatitis G virus</i> (Vírus da hepatite G) |
| HIV | <i>Human Immunodeficiency Virus</i> (Vírus da imunodeficiência humana) |
| HTLV | <i>Human T Lymphotropic Virus</i> (Vírus linfotrópico de células T humanas) |
| IMS | Intervalo médio entre doações de sangue |
| NAT | <i>Nucleic Acid Test</i> (Teste do ácido nucléico) |
| NIH | <i>National Institute of Health</i> (Instituto Nacional de Saúde) |
| OMS | Organização Mundial da Saúde |
| PCR | <i>Polimerase Chain Reaction</i> (Reação da polimerase em cadeia) |
| Rh | <i>Rhesus</i> (Antígeno eritrocitário) |
| Tgp | Transaminase-glutâmico pirúvica |
| TTS | <i>Transfusion Safety Study</i> |
| TTVS | <i>Transfusion-Transmitted Viruses Study</i> |
| VDRL | <i>Veneral Disease Research Laboratory</i> |

SUMÁRIO

| | | |
|---------|--|----|
| 1 | INTRODUÇÃO | 13 |
| 2 | REFERENCIAL TEÓRICO | 16 |
| 2.1 | MARCO HISTÓRICO DA HEMOTERAPIA..... | 16 |
| 2.2 | SEGURANÇA TRANSFUSIONAL TRIAGEM CLÍNICA E SOROLÓGICA... 16 | 16 |
| 2.2.1 | Critérios utilizados na triagem clínica | 17 |
| 2.2.2 | Triagem sorológica | 19 |
| 2.2.2.1 | Pesquisa de anticorpos específicos contra agentes biológicos..... | 19 |
| 2.2.2.2 | Triagem do ácido nucléico..... | 19 |
| 2.3 | TIPOS DE DOAÇÃO..... | 20 |
| 2.3.1 | Doação de reposição | 20 |
| 2.3.2 | Doação espontânea | 20 |
| 2.3.3 | Doação de repetição | 21 |
| 2.3.4 | Doação habitual | 21 |
| 2.3.5 | Doação de primeira vez | 21 |
| 2.3.6 | Doação autóloga | 22 |
| 2.4 | INCIDENTES TRANSFUSIONAIS..... | 22 |
| 2.5 | DOENÇAS TRANSMISSÍVEIS POR TRANSFUSÃO..... | 23 |
| 2.5.1 | Hepatite viral B | 24 |
| 2.5.2 | Hepatite viral C | 25 |
| 2.6 | RISCO RESIDUAL DE TRANSMISSÃO DE DOENÇAS TRANSMISSÍVEIS POR TRANSFUSÃO..... | 26 |
| 2.7 | HEMORREDE DO ACRE..... | 31 |
| 3 | JUSTIFICATIVA | 32 |
| 4 | OBJETIVOS | 33 |
| 4.1 | OBJETIVO GERAL..... | 33 |
| 4.2 | OBJETIVOS ESPECÍFICOS..... | 33 |
| 5 | METODOLOGIA | 34 |
| 5.1 | DELINEAMENTO..... | 34 |
| 5.2 | POPULAÇÃO DE ESTUDO..... | 34 |
| 5.3 | COLETA DE DADOS..... | 34 |
| 5.4 | AVALIAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS E DO PERFIL SOROLÓGICO..... | 35 |

| | | |
|-----|---|----|
| 5.5 | TAXA DE INCIDÊNCIA DE SOROCONVERSÃO..... | 35 |
| 5.6 | RISCO RESIDUAL DE TRANSMISSÃO..... | 37 |
| 6 | ASPECTOS ÉTICOS..... | 38 |
| 7 | RESULTADOS..... | 39 |
| 7.1 | CARACTERIZAÇÃO DO PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E SOROLÓGICO DOS DOADORES..... | 39 |
| 7.2 | RESULTADO DA TAXA DE INCIDÊNCIA DE SOROCONVERSÃO..... | 47 |
| 7.3 | RESULTADO DO RISCO RESIDUAL DE TRANSMISSÃO..... | 48 |
| 8 | DISCUSSÃO..... | 50 |
| 9 | CONSIDERAÇÕES FINAIS..... | 57 |
| | REFERÊNCIAS..... | 58 |
| | APÊNDICE - TEMPORAL TREND OF THE INCIDENCE OF VIRAL HEPATITIS B AND C IN THE STATE OF ACRE, BRAZIL, FROM 2001 TO 2013..... | 66 |
| | ANEXO A – TERMO DE COMPROMISSO..... | 87 |
| | ANEXO B – TERMO DE COMPROMISSO DE UTILIZAÇÃO DE DADOS..... | 88 |

1 INTRODUÇÃO

A transfusão de sangue e seus componentes é prática médica reconhecida e utilizada como medida terapêutica há muitos anos. Apesar da segurança e efetividade desta prática, existe o risco de efeitos adversos, como as complicações infecciosas decorrentes de patógenos de etiologia diversa, como bactérias, vírus e protozoários, com consequente transmissão de doenças comunicáveis (OLIVEIRA; COZAC, 2003).

Há vários anos o homem tem associado doenças à transfusão de sangue, como pode-se comprovar em estudos descritivos de casos de icterícia, porém sem saber como esta manifestação poderia ser transmitida (KUNIN, 1959). Os primeiros dados documentados sobre hepatite transmitida por soro humano foram os descritos em estudo de casos de icterícia após campanha de vacinação para varíola em 1885 na Alemanha (LURMAN, 1885). Mais tarde, em 1943, o estudo norte-americano de Beenson descreveu 7 casos de pacientes que desenvolveram icterícia entre 1 a 4 meses após terem recebido transfusão de sangue, enfatizando o papel do sangue como veículo para transmissão viral (BEENSON, 1943).

Em outro estudo, também norte-americano, observou-se que pacientes que recebiam sangue de doadores pagos apresentavam uma frequência relativa de positividade para hepatite de 6 a 10 vezes maior, quando comparados àqueles que recebiam transfusão de familiares não remunerados, sendo observada maior frequência de hepatite nos pacientes que recebiam mais de 3 unidades de sangue. Nesta época, estes tipos de casos eram denominados de hepatite pós-transfusional e a maioria foram atribuídos a um provável agente transmissor ainda desconhecido (ALTER, 1985).

A partir desta época, outros agentes relacionados à transmissão de sangue foram identificados, como foi o caso da partícula do vírus da hepatite B (DANE; CAMERON; BRIGGS, 1970). Porém foi com o surgimento e descoberta, em 1984, do vírus da síndrome da imunodeficiência adquirida (HIV) e de sua relação com a transmissão por transfusão de sangue, que aumentou a preocupação com relação ao risco de transmissão destas doenças infecciosas por transfusão e foram feitos esforços para quantificar esses riscos (SCHREIBER et al, 1996).

Assim, estimativas precisas sobre os riscos de transmissão de agentes virais por transfusão são necessárias a fim de monitorar a segurança das transfusões de sangue. A maneira mais direta de estimar o risco de transmissão de doenças à transfusão de sangue, é estudar a taxa de infecção de forma prospectiva em receptores de sangue, porém devido ao baixo risco de transmissão, este tipo de estudo torna-se impraticável (SCHREIBER et al,

1996). Uma forma alternativa de se estudar o risco de transmissão de doenças por transfusão é realizar pesquisa de antígenos virais ou pesquisa de ácido nucleico (*Nucleic Acid Test* – NAT) com testes baseados no uso de reação em cadeia da polimerase, conhecida como *Polimerase Chain Reaction* (PCR) de alta sensibilidade (SCHREIBER et al, 1996). Estes testes sempre tiveram alto custo, porém hoje no Brasil, testes NAT-PCR já foram implantados em 14 hemocentros (MINISTERIO DA SAUDE, 2013).

Dentre os estudos que estimaram o risco de transmissão de doenças por transfusão, destaca-se o trabalho norte-americano publicado por Schreiber e colaboradores, em 1996. Nele são descritas as taxas de soroconversão para os vírus HIV, vírus linfotrópico humano tipo I e II (HTLV I/II), e vírus da hepatite B (HBV) e C (HCV) em doadores de sangue norte-americanos, que fizeram mais de uma doação no período de 1991 e 1993 (SCHREIBER et al, 1996). No caso específico da infecção primária pelo HBV, podem ocorrer padrões variados de antigenemia, com consequências na detecção sorológica pelo teste do antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg) e na sua incidência.

Para o doador de sangue que estiver infectado no momento da doação de sangue, e cuja triagem clínica não foi capaz de excluir este doador, assume-se que 70% destes tem antigenemia transitória, 25% apresentam resposta primária de anticorpo, mas sem antigenemia detectável, e 5% se tornam portadores crônicos. Os testes HBsAg utilizados na triagem sorológica de doadores podem identificar potencialmente alguns doadores com antigenemia transitória, nenhum dos que apresentam resposta primária de anticorpo e todos os portadores crônicos.

Os autores calcularam os riscos residuais a partir de estimativas da duração do período da janela sorológica para cada agente infeccioso e as respectivas taxas de incidência de soroconversão. O risco residual para o antígeno de superfície do HBV (HBsAg) foi de 6,65 para cada 1.000.000 doações, para HBV total de 15,83/1.000.000 doações e para HCV 9,70/1.000.000 doações (SCHREIBER et al, 1996).

O estado do Acre, na Região Norte do Brasil, está inserido na Região da Amazônia Ocidental. Dados preliminares sobre hepatites virais revela que o número de casos de HBV e HCV nessa Região Amazônica é alta (MINISTERIO DA SAUDE, 2008). Consequentemente espera-se uma maior prevalência de sorologia positiva e um risco maior para um falso negativo em doadores de sangue para estes agentes. A partir de 2013, o Ministério da Saúde vem implantando de forma gradual a realização do método de pesquisa NAT-PCR para triagem dos vírus HIV e HCV, sendo que no Acre iniciou-se em abril de 2013. Nesse

contexto, o objetivo do presente estudo é avaliar o risco residual de transmissão por transfusão de sangue para HBV e HCV na coorte de doadores do estado do Acre.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 MARCO HISTÓRICO DA HEMOTERAPIA

Um primeiro marco histórico importante da hemoterapia foi a descrição em 1901 do grupo sanguíneo ABO por Karl Landsteiner, iniciando-se uma era científica de pesquisa e aplicação da terapêutica transfusional mais eficaz (TANN & GRAHAN, 2013). Anos mais tarde foram descobertos outros antígenos eritrocitários como o sistema Rh, Kidd, Kell e Duffy, entre outros (TAN & GRAHAN, 2013).

A descoberta do sistema ABO mudou a prática transfusional tornando-a mais segura, e de forma progressiva começou a ser utilizado como terapêutica para várias doenças e como suporte para procedimentos cirúrgicos com risco de sangramentos, trazendo relativa segurança para a comunidade médica e a população. Mas algumas intercorrências ou complicações começaram a ser notadas e relacionadas à transfusão.

Dentre elas uma se destacou pela frequência, despertando a curiosidade da comunidade científica da época, iniciando-se o segundo marco histórico da hemoterapia. Trata-se dos primeiros relatos de icterícia após utilização de produtos humanos para transfusão, que posteriormente foi identificado como hepatite pós-transfusional (ALTER, 1985).

No final da década de 80, a medicina transfusional passou pelo seu terceiro marco histórico, com o surgimento da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) transmitida pelo HIV. Este novo agente infeccioso foi relacionado ao uso de drogas injetáveis, à promiscuidade sexual e à transfusão de sangue (McDOUGAL et al, 1985).

A partir deste momento houve grande preocupação pelos serviços de hemoterapia quanto à segurança transfusional, no aspecto de transmissão de doenças transmissíveis por transfusão de sangue. Assim, os bancos de sangue tornaram-se serviço médico especializado, adquirindo ao longo dos anos conhecimento científico e tecnológico, visando garantir a transfusão de sangue e seus componentes de modo seguro.

2.2 SEGURANÇA TRANSFUSIONAL: TRIAGEM CLÍNICA E SOROLÓGICA

A segurança transfusional é relacionada ao estoque de sangue suficiente para atender à demanda de rotina e emergência, à execução de práticas laboratoriais para minimizar erros na investigação imunohematológica, garantindo desta forma o encaminhamento de sangue compatível e com menores riscos para sensibilização imunológica contra antígenos eritrocitários, além de minimizar os riscos de transmissão de doenças virais, bacterianas e protozoários. A segurança transfusional é ameaçada quando se tem uma doação de sangue

com resultado sorológico negativo durante o período de janela sorológica, momento em que o doador está passando pela fase de soroconversão (SCHREIBER et al, 1996).

As triagens clínica e sorológica de doadores de sangue nos serviços de hemoterapia são etapas importantes para garantir a proteção ao doador de sangue e também ao paciente (MINISTERIO DA SAUDE, RDC 158 2016). Elas visam garantir a segurança transfusional por meio da identificação de fatores que possam aumentar o risco do doador ser portador assintomático das doenças transmissíveis por transfusão de sangue (MINISTERIO DA SAUDE, RDC 158 2016). Porém sabe-se que mesmo após uma rigorosa aplicação dos métodos de triagem, há um risco residual para a transmissão de doenças infecciosas tais como HIV, vírus linfotrófico T humano, hepatites virais (HBV e HCV), *tripanossoma cruzi* e *treponema pallidum*, além da malária em regiões endêmicas.

Postula-se que doadores frequentes, conhecidos como doadores de repetição ou habituais, apresentam menor prevalência de positividade para as doenças transmissíveis por transfusão (DODD; NOTARI; STRAMER, 2002, SULLIVAN, 2005). No Brasil, cerca de 50% dos doadores são de primeira vez (SALLES et al, 2003). Ainda é uma proporção alta quando comparado aos Estados Unidos de América (EUA), onde apenas 19% dos doadores são de primeira vez (GLYNN et al, 2000). Isto reflete consequentemente numa maior positividade sorológica, em torno de 4% (OWNBY et al, 1997).

2.2.1 Critérios utilizados na triagem clínica

A triagem clínica visa dois aspectos básicos: proteção do doador de sangue e proteção do receptor de sangue. A proteção do doador consiste na identificação de situações que possam levar risco imediato ou tardio ao doador. Para tanto é estabelecido idade mínima e máxima, peso mínimo, intervalo mínimo entre as doações, observação em relação ao jejum ou dieta que possa afetar os testes sorológicos, identificação de doenças que possam aumentar o risco de reação à doação de sangue, aferição da pressão arterial e pulso, e realização de teste rápido de anemia (MINISTERIO DA SAUDE, RDC 158 2016). Devido à resolução normativa brasileira a idade de doação deve ser entre 18 a 65 anos de idade e recentemente doadores entre 16 e 18 anos de idade poderão fazê-lo perante a autorização de seus pais ou responsáveis legais.

Com relação à proteção do receptor de sangue, o foco principal é a identificação de fatores que possam aumentar o risco do doador ser um portador assintomático de uma doença transmissível por transfusão de sangue. Assim, perguntas inespecíficas como manifestação de febre nos últimos dias, ou questões mais específicas, tais como antecedente de ter recebido

transfusão de sangue ou ter usado entorpecente injetável no último ano são critérios para exclusão (MINISTERIO DA SAUDE, RDC 158 2016).

Nos últimos anos, a legislação brasileira tem mudado alguns dos critérios utilizados na triagem clínica, adequando-se às novas tendências, ou mudando quanto ao entendimento de fatores de risco que possam aumentar a possibilidade do doador ser portador de doença transmissível por transfusão. Dentre os critérios que sofreram modificações pode-se citar a respeito do doador que recebeu uma transfusão de sangue. Na Resolução 1.353 de 2001, o doador de sangue que tinha recebido transfusão nos últimos 10 anos era descartado da doação (MINISTERIO DA SAUDE - RDC 153, 2004), e atualmente este período reduziu para 1 ano (MINISTERIO DA SAUDE, RDC 158 2016; GARCIA et al, 2008).

Outros critérios utilizados na triagem clínica do doador de sangue no Brasil estão relacionados com situações consideradas de risco acrescido e são elas: homens e ou mulheres que tenham feito sexo em troca de dinheiro ou de drogas, e os parceiros sexuais destas pessoas; pessoas que tenham feito sexo com um ou mais parceiros ocasionais ou desconhecidos, sem uso do preservativo; pessoas que foram vítimas de estupro; homens que tiveram relações sexuais com outros homens e ou as parceiras sexuais destes; homens ou mulheres que tenham tido relação sexual com pessoa com exame reagente para anti-HIV, portador de HBV, HCV ou outro agente infeccioso de transmissão sexual e transmissível por transfusão de sangue; pessoas que estiveram detidas por mais de 24 horas em instituição carcerária ou policial; pessoas que tenham realizado *piercing* ou tatuagem sem condições de avaliação quanto à segurança; pessoas que tenham apresentado exposição não estéril a sangue ou outro material de risco biológico; pessoas que sejam parceiros sexuais de pacientes que se submetem à hemodiálise e com histórico de transfusão sanguínea; e pessoas que tiveram acidente com material biológico e em consequência apresentaram contato de mucosa e ou pele com o referido material biológico (MINISTERIO DA SAUDE, RDC 158 2016).

Contudo, apesar dos serviços de hemoterapia zelarem por realizar esta entrevista em ambiente isolado, com profissional de nível superior para garantir profissionalismo e o direito ao sigilo, é de se esperar que muitos doadores de sangue acabem se sentindo constrangidos e por vezes a resposta ao questionário nem sempre condiz com a realidade.

2.2.2 Triagem sorológica

2.2.2.1 Pesquisa de anticorpos específicos contra agentes biológicos

A detecção do agente causador de uma doença nem sempre foi possível, principalmente quando se trata de agentes microscópicos. Os agentes bacterianos foram os primeiros a serem detectados por métodos colorimétricos como o teste de GRAM ou bacilo álcool resistente.

Para a pesquisa de agente viral, durante muitos anos a detecção, o isolamento ou purificação de amostra não era viável, principalmente quando utilizado em um número elevado de pessoas, além de ser um exame de alto custo. Os testes de detecção viral foram então baseados na pesquisa de anticorpos específicos que estão presentes na corrente sanguínea após um período de incubação e replicação dentro do hospedeiro humano, com consequente produção de anticorpos específicos que aumentam de forma gradual e com velocidades diferentes, dependendo do estado imunológico do portador e do potencial antigênico de cada vírus.

Os testes sorológicos consistem na detecção de anticorpos circulantes, e sua positividade depende da titulação de anticorpos presentes, ou seja, da quantidade de anticorpos que são produzidos para cada agente viral. Quanto mais sensível é o teste, significa que consegue detectar quantidades menores de anticorpos circulantes na corrente sanguínea. Os testes sorológicos melhoram sua sensibilidade com o aprimoramento tecnológico, reduzindo desta forma o período entre a infecção e a detecção sorológica (GARCIA et al, 2008).

Este período é definido como “janela sorológica” (GARCIA et al, 2008). Na janela sorológica, um teste realizado pode apresentar resultado negativo, podendo o agente viral estar presente no soro de um candidato à doação de sangue. Com o teste negativo, o sangue do doador será utilizado para a transfusão de sangue, aumentando o risco de transmissão por transfusão. Assim, os testes sorológicos de última geração apresentam um período de janela sorológica menor que os testes mais antigos (GARCIA et al, 2008).

2.2.2.2 Triagem do ácido nucléico

A técnica de ácido nucléico (NAT) foi descrita pela primeira vez em julho de 1987, pelo pesquisador norte-americano Kary Mullis (MULLIS et al, 1987). Desde então vários outros processos e técnicas de extração e amplificação de DNA foram descritos, com várias aplicações, principalmente para isolamento viral, como por exemplo, para HCV (TORRES et al, 2009)

2.3 TIPOS DE DOAÇÃO

Toda doação de sangue no Brasil é voluntária e altruísta, ou seja, ninguém é obrigado a doar sangue, e a prática da doação remunerada é proibida. Portanto o doador pode fazer a doação de forma espontânea ou de reposição (MINISTERIO DA SAUDE, RDC 158 2016).

No Brasil a cultura da doação de sangue não está muito difundida e aceita pela população, sendo que apenas 2% da população têm o hábito de doar sangue (MINISTERIO DA SAUDE, 2013). A Organização Mundial da Saúde (OMS) afirma que o mínimo para se atingir o básico das necessidades de sangue em um país é de 1% de sua população (OMS, 2010). Para tentar manter o estoque de sangue em um nível adequado, muitas das doações de sangue no Brasil são de doadores de primeira vez, elevando-se assim a positividade nos testes sorológicos de triagem laboratorial e, por conseguinte, o risco residual de transmissão por transfusão.

2.3.1 Doação de reposição

Apesar de que se espera sempre uma doação voluntária e altruísta, os serviços de hemoterapia no Brasil ainda utilizam a doação de reposição, ou seja, parentes e amigos de um paciente internado são solicitados a doarem ou trazerem doadores de sangue para repor o sangue utilizado ou que venha a ser utilizado pelo paciente.

Frequentemente a possibilidade de internação estava vinculada a um número mínimo de doações, previamente à internação, exigido pelo serviço de hemoterapia do hospital, principalmente para os casos cirúrgicos. Esta prática visava garantir um estoque mínimo para atendimento da demanda local. A prática deste tipo de doação tem sido abandonada de forma progressiva e paulatina pelos serviços hemoterápicos brasileiros, porém acredita-se que em muitos locais ela acontece.

2.3.2 Doação espontânea

A doação espontânea ocorre quando um doador que procura o serviço de hemoterapia para doar sem vincular sua doação a um paciente específico. Doadores que praticam este tipo de doação são mais conscientes de sua situação, são mais zelosos quanto à sua saúde, e consequentemente seu índice de positividade sorológica é mais baixo quando comparado aos doadores de reposição.

2.3.3 Doação de repetição

Doador de repetição é o doador voluntário que faz mais de uma doação, não importando o intervalo entre elas. Pode ter sido de duas ou mais doações.

2.3.4 Doação habitual

Doador habitual é o doador voluntário que o faz pelo menos uma vez ao ano, por pelo menos dois anos consecutivos, ou mais. Este é o tipo de doação ideal, pois é prática segura para o doador e o índice de positividade nestes casos costuma ser baixo (MOTTA, 2007, P.50).

Em uma avaliação de pacientes submetidos a cirurgia cardíaca e que receberam transfusão de sangue de doadores pagos e voluntários, foi observada frequência de hepatite 10 vezes menor entre aqueles que receberam apenas sangue de doadores voluntários, comparado àqueles que receberam sangue de doadores pagos (WALSH et al, 1970).

2.3.5 Doação de primeira vez

Este tipo de doação é aquela realizada pela primeira vez, seja ela espontânea ou por reposição. A importância na sua identificação se deve ao fato de que dados da literatura apontam maior positividade para HIV quando comparado ao doador frequente, de repetição ou habitual, como foi observado em estudo conduzido em um serviço de hemoterapia no estado do Pará (COSTA; BRASILIENSE, 2011). Nessa pesquisa, foram acompanhadas as doações realizadas entre 2008 e 2011, e foi avaliado o estado sorológico destas doações para o HIV. Neste período, 158.270 doações foram avaliadas, sendo 35.046 de doadores de primeira vez, com 512 doações com sorologia positiva, e 123.224 doações de repetição, com 804 doações positivas. Segundo o estudo, a taxa anual de positividade para HIV no período de 4 anos foi de 14,6/1.000 para doações de primeira vez e 6,5/1.000 para doações de repetição (COSTA; BRASILIENSE, 2011).

Outro estudo realizado nos EUA e publicado em 1998 comparou a positividade de HIV entre doadores de primeira vez e de repetição, reaplicando testes de triagem para HIV mais antigos, com períodos de janela sorológica maiores. Observou-se que os doadores de primeira vez apresentaram positividade duas vezes maior quando comparado aos doadores de repetição (BUSCH; RAWAL; WATENABE, 1998).

2.3.6 Doação autóloga

A doação autóloga é uma prática pouco utilizada no Brasil, devido à estrutura insuficiente na maioria dos serviços de saúde hemoterápicos no país, pouco divulgada e conhecida pela classe médica, e consiste na doação de sangue do próprio paciente, prévia a um procedimento cirúrgico, ou seja, o doador doa sangue para si mesmo.

O doador autólogo passa pelo mesmo processo de triagem e sorologia de rotina, e caso ocorra algum motivo para descarte clínico ou sorológico, cabe ao serviço de hemoterapia aceitar ou não a sua coleta e armazenamento no serviço, haja vista a necessidade de um protocolo de identificação segura e sigilosa, e de uma área e refrigerador específico para este tipo de doação, evitando seu armazenamento conjunto com o sangue coletado na rotina do serviço (MOTTA, 2007, P.50).

2.4 INCIDENTES TRANSFUSIONAIS

A transfusão de sangue deve ser entendida como um “transplante” de células humanas para outro ser humano. Assim, além dos benefícios que uma transfusão possa trazer ao paciente, deve se levar em consideração as reações relacionadas à transfusão de sangue e seus componentes.

Incidente transfusional é definido como agravo decorrido durante ou após a transfusão sanguínea, e a ela relacionado, também conhecido como reações adversas, efeito adverso ou reação transfusional (AGENCIA NACIONAL DE VIGILANCIA SANITARIA – ANVISA, 2015). Cabe ressaltar que a comunidade científica tem discutido a ampliação do conceito de incidente ou reação não apenas para a transfusão, mas também incluindo incidentes ou reações relacionadas à doação de sangue.

Estes incidentes são classificados pelo tempo de instalação, gravidade, correlação com a doação de sangue e quanto ao tipo de doação de sangue (ANVISA, 2015). A reação imediata ou aguda do receptor é aquela que ocorre durante a transfusão ou em até 24 horas após o término. As reações tardias são aquelas que ocorrem após 24 horas da transfusão realizada. Entre as reações agudas pode-se citar a reação febril não hemolítica e a reação alérgica, e dentre as tardias a aloimunização por antígeno Rh e as doenças transmissíveis por transfusão (ANVISA, 2015).

No Brasil, todos os incidentes e intercorrências ocorridas durante a transfusão de sangue devem ser notificados e comunicados à Vigilância Sanitária pelo Sistema de Hemovigilância, para esta notificação foi lançado um manual “Marco Conceitual e Operacional de Hemovigilância: Guia para a Hemovigilância no Brasil”, lançado em 2015 e normatizado pela

instrução normativa nº 1, de 17 de março de 2015 e publicada em Diário Oficial da União, para determinar as diretrizes do sistema nacional de hemovigilância e obrigar a notificação de reações adversas à doação e transfusão de sangue, incluído as alterações sorológicas (DOU nº 56, de 18 de março de 2015) (ANVISA, 2015).

2.5 DOENÇAS TRANSMISSÍVEIS POR TRANSFUÇÃO

A transfusão de sangue é parte de uma terapêutica clínica, principalmente em situações de emergência, sendo considerado um ato médico capaz de salvar vidas, porém o sangue pode também ser transmissor de vários agentes biológicos como vírus, bactérias e protozoários, como por exemplo, o HCV e o HBV (ANVISA, 2015), além dos vírus HIV-1, HIV-2 e HTLV (REGAN et al, 2000).

Todo agente infeccioso causa, na fase aguda, sinais e sintomas de infecção, incluindo febre, mialgia e cefaléia, que muitas vezes podem ser confundidos com uma gripe ou “virose”. Porém, os agentes infecciosos causadores de doenças graves, e que exigem uma atenção especial, apresentam algumas características em comum: podem estar presentes na corrente sanguínea de forma prolongada, favorecem estados de latência ou quadros assintomáticos, estão relacionados a doenças com período de incubação prolongada, e são estáveis em sangue estocado.

A chance de um doador assintomático ser portador de um agente infeccioso em particular varia de forma bastante ampla entre as populações, e o risco de transmissão destes agentes pode ser reduzido com uma seleção criteriosa. Por exemplo, o risco de transmissão do vírus HIV pode ser facilmente minimizado excluindo candidatos que tenham tido relação sexual com portadores do vírus, usuários de drogas injetáveis, com tratamento dentário nos últimos 12 meses, promiscuidade sexual e homens que fizeram sexo com homem, como foi observado em um trabalho realizado no estado do Pará, com doadores de sangue, entre 2006 e 2008 (PEREIRA, 2009).

Outros agentes infecciosos diminuem sua transmissibilidade durante a estocagem do sangue como o HTLV e o *treponema pallidum* (ORGANESJAN; SALKIND; KUDDSJAVCEVA, 1934). No caso do *treponema pallidum*, por exemplo, foi revelado que este agente bacteriano, transmissível também por transfusão, sofria deterioração progressiva em sangue citratado e refrigerado (BLOCH, 1941).

2.5.1 Hepatite viral B

Além das clássicas descrições das hepatites pós-transfusionais, a atribuição ao agente viral B ou C só foi possível após a sua identificação clínica e laboratorial. Nas décadas de 1940 e 1950, para se prevenir as hepatites pós-transfusionais, foi utilizada, além da triagem clínica, a realização da dosagem sérica da alaninoaminotransferase (TOBLES; BUSCH, 1997), anteriormente denominada de transaminase-glutâmico pirúvica (TGP).

Na evolução dos estudos sobre as formas de transmissão das hepatites chegou-se à descrição de casos que ocorreram em usuários de drogas, levando-se à conclusão de sua transmissão parenteral (STEIGMAN; GOLDBLUM, 1950). Posteriormente foi descrito o antígeno viral da HBV, conhecido como antígeno Austrália, que devia este nome ao fato deste antígeno reagir ao soro de aborígenes australianos (BLUMBERG; ALTER; VISNICH, 1965). O próprio Blumberg sugeriu sua utilização para a triagem de doadores de sangue (BLUMBERG; SUTNICK; LONDON, 1969).

A partícula viral foi visualizada inteira, pela primeira vez em 1970 (DANE; CAMERON; BRIGGS, 1970). Foi revelado que esta partícula possuía um componente de superfície, posteriormente chamado de antígeno de superfície (HBsAg), e um componente central, o “core” (Anti-HBc).

Na década de 1970, autores relacionaram casos de HBV com a transmissão sexual (FULFORD; DANE; CATTERAL, 1973). Outras formas de transmissão também foram descritas ou aventadas hipóteses: leite materno, transmissão por objeto inanimado (perfurocortante), vertical e por hemodiálise (GOH; DING; MONTEIRO, 1985).

Com o desenvolvimento dos testes sorológicos para hepatite viral A e B, os casos de hepatite pós-transfusional puderam ser prevenidos na sua maioria, porém sabia-se que alguns pacientes apresentavam hepatite de provável etiologia viral, em decorrência da suspeita de transmissão entre seres humanos, e este grupo sorologicamente negativo para a HBV e hepatite A eram denominados de hepatite não-A, não-B (PRINCE et al, 1974). Deste grupo foi posteriormente identificada o HCV, de transmissão parenteral e a hepatite E, de transmissão oro-fecal (CHOO et al, 1989).

A aplicação do teste de Anti-HBc nos serviços de hemoterapia no Brasil provocou discussões em relação ao aumento na segurança que ele poderia trazer, já que detectaria doadores assintomáticos, HBsAg negativos, e que já tiveram contato com o vírus, podendo o doador ser um portador assintomático não secretor de antígeno viral. Mas o teste de Anti-HBc também provoca um alto descarte de doadores de sangue, que apesar do contato prévio, estariam livres da viremia, portanto não seriam transmissores da doença.

Em um estudo realizado no período entre junho de 1996 a junho de 2001, em Ribeirão Preto, com amostras de 25.891 doadores de sangue, encontraram-se frequências relativas para marcadores de HBV (HBsAg) e HCV (Anti-HCV) de 0,6% e 1,2%, respectivamente (VALENTE; COVAS; PASSOS, 2005). No estado do Paraná, foi descrita uma prevalência de 0,7% para o HBsAg em 1.918 doadores de sangue em 1994, sendo 1,2% em doadores de primeira vez e 0,1% em doadores de repetição, enquanto o Anti-HBc foi encontrado em 25,5% (DI COLLI; SILVEIRA; BERTOLINI, 1999). Esse estudo aponta a importância da fidelização dos doadores de sangue para torná-los doadores de repetição ou habituais. No estado do Maranhão, outro estudo semelhante foi conduzido em 2006 com 184.186 candidatos à doação de sangue sendo que 5,1% apresentaram positividade para Anti-HBc ou HBsAg (MARTINS et al, 2010).

Estudos do início da década de 1990 sugeriram uma tendência crescente de infecção por HBV na Região Norte do Brasil, sendo considerada de alta endemicidade, com prevalência superior a 7% de positividade para HBsAg na Região Amazônica em 2008 (MINISTERIO DA SAUDE, 2008). Na Amazônia Ocidental brasileira é comum a associação do HBV ao vírus delta, sendo esta região considerada como uma das que apresentam incidências mais altas do mundo (MINISTERIO DA SAUDE, 2008).

No estado do Acre, um levantamento realizado em 2002 revelou alta prevalência de HBsAg em vários municípios, variando entre 3 e 20%, sendo a prevalência do vírus delta de 1,3% (VIANA; PARANA; MOREIRA, 2005). A hepatite viral delta foi identificada em 20% dos portadores de HBV (VIANA; PARANA; MOREIRA, 2005). Nesse estudo foi relatado também presença de transmissão intrafamiliar como importante fator de disseminação da HBV no estado (VIANA; PARANA; MOREIRA, 2005). Outro estudo realizado em 2005 com 3.789 gestantes do Acre, revelou uma prevalência de 2,2% de positividade para HBsAg (LOBATO; TAVARES-NETO; RIOS-LEITE, 2006).

Um estudo realizado no estado do Acre, com dados secundários de notificação de casos novos de HBV e HCV no período de 2001 e 2013, apesar da campanha de vacinação ocorrida em 1992, esta proteção vacinal foi temporária, pois foi observado uma tendência de crescimento dos casos notificados de HBV; e com relação ao HCV também foi observado uma tendência a crescimento constante principalmente no interior do estado (FUJIMOTO; FREIRE - ainda não publicado).

2.5.2 Hepatite viral C

A prevalência da infecção pelo HCV em doadores de sangue pode variar de 1% ou menos em países como o Reino Unido, Escandinávia e Nova Zelândia, até 26% no Cairo (QUER; ESTEBAN-MUR, 2013). Sua principal forma de transmissão é a parenteral.

Casos de HCV começaram a ser notificados entre os anos de 1985 e 1987, resultando em uma prevalência de 90% em pacientes hemofílicos nos EUA tratados com plasma fresco congelado (CENTERS OF DISEASE CONTROL AND PREVENTION – CDC, 1998). A mesma prevalência foi encontrada em usuários de drogas. A transmissão sexual foi menor, porém não inexistente, chegando a uma prevalência de 1,5%. A transmissão vertical é outra forma de transmissão que também preocupa, pois apresenta índices entre 6 a 17% em crianças nascidas de mãe portadoras, segundo dados da população norte-americana (QUER; ESTEBAN-MUR, 2013).

A soroconversão para HCV foi encontrada em 7 dos 36 pacientes acompanhados em um serviço de hemodiálise de São Paulo (LAZZARINI et al, 2000). Em outro estudo realizado entre 1997 e 2002, com usuários de drogas injetáveis, foi detectado 45% de casos do HCV, todos assintomáticos, porém com aumento da alaninoaminotransferase, sendo que a soroconversão ocorreu em média de 36 dias (COX et al, 2005).

No estado de São Paulo, um estudo realizado no período de 1991 a 2001 mostra uma evolução histórica da soroprevalência para o HCV, sendo 1,8% em 1991 e caindo de forma gradativa para 0,7% em 2001 (SALLES et al, 2003). Em outro estudo populacional realizado no estado do Pará, no período de janeiro de 2002 a dezembro de 2005, foi encontrada uma prevalência de 3,6% (AQUINO et al, 2008). Em estudo realizado na cidade de Rio de Janeiro entre maio e julho de 1990 com 933 doadores de sangue, foi encontrada uma frequência relativa de 5,8% para HCV, com a pesquisa de anticorpos (LEITE et al, 1992).

Em uma revisão da literatura de dados da Região da Amazônia brasileira, autores apontam uma prevalência de HCV de 5,5% na população em geral, podendo chegar a 20% em povos indígenas específicos do “Vale do Javari” (PARANA; VITVISKI; PEREIRA, 2008).

2.6 RISCO RESIDUAL DE TRANSMISSÃO DE DOENÇAS TRANSMISSÍVEIS POR TRANSFUSÃO

As infecções parasitárias ou virais que possuam uma fase de evolução de infecção sanguínea podem ser potencialmente transmitidas por transfusão. Entende-se como risco residual a probabilidade de uma doação infectada não ser descartada depois de passar pela triagem clínica e pelos testes laboratoriais, devido à sensibilidade do teste e da janela

sorológica inerente a cada agente infeccioso (MIMMS et al, 1993). Para que exista esse risco, os agentes infecciosos devem ser capazes de sobreviver ao processamento e conservação de sangue.

Outros fatores podem contribuir para o risco residual podemos citar: informações incompletas ou omissões involuntárias ou não na triagem clínica, sensibilidade do teste utilizado, erros laboratoriais inerentes às fases analíticas. Na fase pré-analítica podemos ter o erro na identificação da amostra de sangue que vai para o este sorológico, na fase analítica o erro de troca na pipetagem da amostra para a placa de sorologia e na fase pós analítica podemos ter o erro na digitação de resultados.

Para estimar o risco residual de transmissão de doenças transmissíveis por transfusão pode-se utilizar vários métodos, que podem ser divididos em medidas diretas das infecções transmitidas por transfusão e modelos matemáticos do risco de transmissão. Dentre as medidas diretas estão a investigação de casos, o estudo prospectivo em coorte de receptores de transfusão, o estudo da prevalência/transmissão de doadores de reposição, e desenho de repositório futuro. Dos modelos matemáticos pode-se citar: identificação das fontes de risco, modelo do período de janela e incidência, e risco de infecção se uma unidade positiva é transfundida (KLEINMAN; BUSCH, 2000).

O método de investigação de casos é o mais básico e consiste em estabelecer se uma doença pode ser transmitida por transfusão pela investigação de casos clínicos pós transfusionais notificados (KLEINMAN; BUSCH, 2000). Um exemplo clássico é a ocorrência de um caso de AIDS em um paciente de 20 meses de idade, sem fatores de risco para o HIV, e subsequente investigação do doador de sangue cujo hemocomponente foi utilizado pelo paciente (CDC, 1982).

Métodos semelhantes são utilizados para se avaliar o risco de outras doenças transmissíveis por transfusão como a malária, babesiose e doença de Creutzfeldt-Jakob (WILL RG, KIMBERLIN RH, 1998). Para que se possa notificar esse tipo de situação, é necessário que tanto o receptor, como o doador de sangue, desenvolva alguma manifestação clínica, ou apresente algum resultado sorológico reagente, o que pode levar a subestimação da incidência real, mesmo em um sistema de saúde com programa ativo de vigilância (KLEINMAN; BUSCH, 2000).

O método mais acurado cientificamente para estabelecer uma relação direta com as doenças transmitidas por transfusão é o método de coorte prospectiva de receptores de sangue. Nesse tipo de estudo, amostras de sangue são obtidas previamente à transfusão de sangue e em intervalos periódicos após a transfusão, podendo ser armazenadas por

congelamento para posterior avaliação com novos métodos diagnósticos (KLEINMAN; BUSCH, 2000).

Em 1974, um grupo americano desenvolveu o estudo conhecido como *Transfusion-Transmitted Viruses Study* (TTVS), onde se coletou e armazenou amostras de sangue de doadores relacionados a seus respectivos receptores. O risco estimado para transmissão de hepatite não-A, não-B baseado nos valores de alaninoaminotransferase foi de 10% (AACH et al, 1981). Estudos posteriores, realizado com as amostras armazenadas do estudo TTVS, foram utilizados posteriormente, para avaliar a positividade de HCV em doadores de sangue, foi de 5,4%, e para HBV baseado no teste de HBsAg foi de 1% (KLEINMAN; BUSCH, 2000).

Pesquisadores do *National Institute of Health* (NIH) *Clinical Center* realizaram estudo com receptores de sangue baseando-se em coleta de repositório, originalmente com o objetivo de avaliar o risco de transmissão das hepatites não-A, não-B (AACH; SZUMNES; MOSLEY, 1981). Devido à alta prevalência nos receptores de sangue na época (5 a 10%), foi possível obter dados confiáveis com uma amostra pequena. O risco residual de transmissão de hepatite não-A, não-B foi de 33% no período 1968-1970; 9,7% em 1970-1973; 5,7% em 1981-1985; 4,1% em 1987-1990; 0,3% em 1992-1994; e 0,0% em 1995-1997.

Aproveitando-se dessas mesmas amostras foram posteriormente avaliados os riscos de transmissão de outras hepatites como HGV (10% dos receptores) e TT vírus (26% dos receptores) (ALTER et al, 1981). Outro estudo publicado por Aach e colaboradores em 1991, utilizando o repositório do estudo TTVS, com amostras de sangue de pacientes que receberam transfusão de sangue, foram realizados testes anti-HCV de primeira e segunda geração, encontraram 46% de positividade em 111 receptores de transfusão de sangue, e 14 % de positividade quando utilizado apenas o teste de segunda geração (AACH et al, 1991).

O estudo FACTS, conduzido entre 1986 e 1992, investigou a soroconversão para HIV por meio da coleta de amostras de receptores de sangue no momento antes da transfusão e 6 meses após. Foram detectados dois casos de HIV nos receptores de sangue, após análise de 120.000 unidades de sangue transfundidas, sendo que os doadores de sangue infectados com o HIV fizeram a soroconversão posteriormente, e o risco residual de transmissão de HIV foi estimado em 1:60.000 (NELSON; DONAHUE; MUNOZ, 1992).

Outra forma possível de se avaliar o risco direto de transmissão de doenças transmissíveis por transfusão é mediante a coleta de um grande número de amostras de sangue de doadores. O estudo *Transfusion Safety Study* (TTS), realizado em 1984, coletou mais de 200.000 amostras de sangue de doadores, sendo posteriormente testadas para HIV e HTLV

(BUSCH; EBLE; KHAYAN-BASHI, 1991). Kleiman e colaboradores (1989) encontraram 16 casos para cada 10.000 doações e estimaram que em doadores de primeira vez a positividade era de 1,3 a 1,5 vezes maior. Em 1980, outro estudo foi conduzido em São Francisco, nos EUA, com coleta de amostras e realização de testes de cultura viral e NAT/PCR para HIV, em *pool* de amostras de células mononucleares de sangue periférico de 200.000 doadores de sangue com sorologias previamente negativas. Nesse estudo apenas 1 caso foi identificado como positivo e o risco residual calculado foi de 1:160.000 (BUSCH; EBLE; KHAYAN-BASHI, 1991).

Outro exemplo é o estudo *The Retrovirus Epidemiology Donor Study*, desenvolvido entre 1991 e 1995, que coletou mais de 600.000 amostras de sangue de doadores (ZUCK; THOMSON; SCHREIBER, 1995), inclusive da América do Sul, permitindo investigar o risco de transmissão da Doença de Chagas, com a identificação de 0,3% de positividade em 23.978 doadores e 11 pacientes que receberam sangue de doador positivo para Chagas (LEIBY et al, 1997).

Por último, o modelo matemático baseado na taxa de incidência e a janela sorológica/sorológica tem sido utilizado com frequência, pois além de baixo custo, não há necessidade de coleta de grande número de amostras de sangue e nem de aplicação de testes de diagnóstico, sendo útil para avaliação do risco de transmissão de doenças de muita baixa incidência (KLEINMAN; BUSCH, 2000).

Utilizando este método, estudo nos EUA com dados secundários de 586.507 doadores de sangue estimou o risco residual para as várias doenças transmitidas por transfusão, sendo: para HIV, 1 em 493.000 (intervalo de confiança de 95% [IC95%]=202.000-2.778.000); HTLV, 1 em 641.000 (IC95%=256.000-2.000.000); HCV, 1 em 103.000 (IC95%= 28.000-288.000); e para HBV, 1 em 63.000 (IC95%= 31.000-147.000) (SCHREIBER et al, 1996) (Quadro 1).

Na França, um estudo sobre o risco residual de transmissão após a introdução de NAT para HIV, HBV e HCV encontrou os seguintes valores para o período de 2001 a 2003: para HIV, 1 em 3,15 milhões de doações; para HCV, 1 em 10 milhões; e para HBV, 1 em 640.000 doações de sangue (PILLONEL, 2005) (Quadro 1). Ou seja, a introdução de pesquisa do agente viral pela metodologia NAT, apesar de ser atribuído um alto custo, parece diminuir consideravelmente o risco residual de transmissão destas doenças, justificando a sua aplicação como método adicional de triagem laboratorial.

No Brasil, essa prática ainda está em fase de teste de implantação na hemorrede pública e já presente na maioria dos serviços de hemoterapia privada. Atualmente, a legislação

brasileira (RDC 158) obriga os serviços de hemoterapia a realizarem o Anti-HBc e HBsAg para HBV e o Anti-HCV para a HCV (MINISTERIO DA SAUDE, RDC 158 2016).

Quadro 1. Principais estudos sobre risco residual de HBV e HCV.

| Estudo | País | Período de estudo | Tempo de estudo (em anos) | Total de doadores | Total de doações (unidades doadas) | Risco residual (por milhão de unidades doadas) | |
|-------------------------|----------|-------------------|---------------------------|--------------------|------------------------------------|--|----------------------|
| | | | | | | HBV | HCV |
| Kabinda et al. (2014) | Congo* | 2010-2012 | 3 | 2.986 | 5.071 | 7.930 | 3.090 |
| Koch et al. (2013) | Portugal | 1999-2010 | 12 | 42.634 | 209.640 | 12,2 a 1,9 | 16,2 a 0,3 |
| Pillonel et al. (2005) | França | 2001-2003 | 3 | NI | 6,13 milhões | 0,10 | 1,56 |
| Chiavetta et al. (2003) | Canadá | 1990-2000 | 15 | 2,4 milhões | 13,2 milhões | 8,52 | 4,18 |
| Schreiber et al. (1996) | EUA | 1991-1993 | 3 | 586.507 | 2,3 milhões | 6,65 | 9,7 |
| Aach et al. (1991) | EUA | 1976-1979 | 4 | 111 ^Φ | NI | | 89,5% |
| Aach et al. (1981) | EUA | 1974 - 1979 | 6 | 5.564 [#] | NI | | 226 ^{&} |

*O risco residual foi publicado originalmente para cada 1.000 doações.

NI: Não informado.

#: O total de pacientes que receberam transfusão foi de 1513.

Φ: Número de pacientes que receberam transfusão, com testes anti-HCV de segunda e terceira geração.

&: Casos de hepatite não-A, não-B, para cada 1000 UI transfundidas.

A partir dos dados de estudos realizados em dois países desenvolvidos, como os EUA (SCHREIBER et al, 1996) e o Canadá (CHIAVETTA et al, 2003), observa-se que o risco residual no estudo canadense é cerca de 1,28 vezes maior para HBV e 2,32 vezes menor para HCV, comparado com o estudo norte-americano que foi publicado 7 anos antes. Em estudo realizado em Portugal, foram observadas diferenças regionais dentro do mesmo país, tendo o risco residual variado entre 1,9 e 12,2/milhão de doações para HBV e de 0,3 a 16,2/milhão de doações para HCV (KOCH et al, 2013) (Quadro 1).

Por último, estudo realizado no Congo, país em desenvolvimento, relata valores de risco residual extremamente elevados, de 7.930/milhão de doações para HBV e de 3.090/milhão de doações para HCV (KOCH et al, 2013) (Quadro 1). Cabe observar que a temporalidade e

implantação de políticas públicas de controle e vigilância destas doenças podem influenciar na evolução do número de casos de hepatite viral B e C.

2.7 HEMORREDE DO ACRE

A Hemorrede Estadual do Acre (HEMOACRE) é composta de um Hemocentro Coordenador, situado na capital Rio Branco, onde se realiza a coleta e o processamento do sangue, além de centralizar a análise laboratorial da doação de sangue para os testes imunohematológicos e sorológicos. O HEMOACRE também faz atendimento a pacientes portadores de deficiência hereditária de fator de coagulação. A hemorrede é composta de dois núcleos de hemoterapia, situados nas cidades de Cruzeiro do Sul e Brasiléia, onde se coleta e processa o sangue, e três agências transfusionais públicas e uma privada, instaladas dentro de serviços hospitalares. O sangue coletado em Cruzeiro do Sul e Brasiléia é processado e utilizado no próprio município, assim como as provas imunohematológicas para a transfusão de sangue.

As amostras para realizar a sorologia são encaminhadas ao Hemocentro Coordenador, onde são realizados testes sorológicos de triagem pelo método de ELISA para os seguintes vírus: HIV, HCV, HBV, HTLV; assim como triagem para Doença de Chagas, método VDRL (*Veneral Disease Research Laboratory*) para pesquisa de sífilis, e método de gota espessa para a malária. Em novembro de 2012 o teste ELISA foi substituído por quimioluminescência (CMIA). Em abril de 2013 também foi introduzido o teste para HIV e HCV por pesquisa de NAT/PCR e em novembro de 2013 foi introduzido o NAT para HBV.

3 JUSTIFICATIVA

Desde a identificação do vírus da AIDS, e sua associação à transmissão por transfusão de sangue, a preocupação com a segurança transfusional, em todos os aspectos, nunca foi tão importante, sendo que várias ações foram estudadas, desenvolvidas e aplicadas. Dentre estas ações, podemos citar, estudos sobre a eficiência da triagem clínica e sorológica, desenvolvimento de novas gerações de testes sorológicos, com consequente de aumento da sensibilidade e especificidade e a introdução de novos testes, como a pesquisa do ácido nucleico viral, adicionalmente ao testes sorológicos. No caso das doenças transmitidas por transfusão como as hepatites virais, esperamos um risco de transmissão por transfusão de sangue, maior em locais cuja incidência e prevalência seja alta.

Dados prévios do Ministério da Saúde indicam que a incidência de HBV e HCV no estado do Acre, na Região Amazônica, é alta. Assim, em uma região endêmica para hepatite viral, a prevalência de sorologia positiva em doadores de sangue para esses agentes tem sido maior e, conseqüentemente, maior o risco de transmissão dessas doenças.

As hepatites virais B e C são consideradas doenças transmissíveis por transfusão, e mesmo com o desenvolvimento de testes sorológicos com aumento progressivo de sensibilidade, ainda existe o risco de que um doador seja liberado para doação após a triagem clínica e o teste sorológico de sua doação resultar negativo, mesmo que seja portador desses vírus. Muitos países aplicam apenas o teste do HBsAg, e no Brasil é preconizado o teste ELISA para HBsAg e Anti-HBc para HBV, e Anti-HCV para HCV. A pesquisa pelo NAT-PCR para HCV foi introduzida no Acre, em abril de 2013 e para HBV em novembro de 2013.

Apesar de vários estudos sobre o risco residual de transmissão de doenças terem sido publicados, esse tipo de estudos no Brasil são escassos, principalmente na Região Norte, onde a hepatite viral tem uma incidência importante. Conhecer esse risco pode ajudar a justificar a necessidade de introduzir testes mais sensíveis que melhorem o diagnóstico em doadores sadios e assintomáticos, reduzindo o risco de transmissão dessas doenças.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o perfil epidemiológico e sorológico, as taxas de incidência de soroconversão e seu respectivo risco residual de transmissão por transfusão de HBV e HCV na coorte de doadores do estado do Acre, no período entre 2001 e 2015.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar o perfil epidemiológico e o perfil sorológico quanto a HBV e HCV da coorte de doadores de sangue do estado do Acre, no período entre 2001 e 2015.
- Determinar as taxas de incidência de soroconversão para HBV e HCV na coorte de doadores do estado do Acre, no período entre 2001 e 2015.
- Determinar o risco residual de transmissão por transfusão de sangue de HBV e HCV na coorte de doadores do Estado do Acre, no período entre 2001 e 2015.

5 METODOLOGIA

5.1 DELINEAMENTO

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo que avaliou o risco residual de transmissão por transfusão para HBV e HCV nos doadores de sangue do estado do Acre, no período de 15 anos, entre 1 de janeiro de 2001 e 31 de dezembro de 2015. Este período foi escolhido para termos a maior quantidade de dados, tendo em conta que o evento de soroconversão é raro, pois em janeiro de 2001 foi implantado o sistema Hemovida no HEMOACRE, incluindo as doações realizadas até o final de dezembro de 2015.

5.2 POPULAÇÃO DE ESTUDO

Para atingir o primeiro objetivo específico, que é a caracterização do perfil epidemiológico e sorológico dos doadores de sangue, foi considerado o universo de doadores do Hemocentro Coordenador do Acre, em Rio Branco, no período entre 2001 e 2015, incluindo os doadores de primeira vez e de repetição.

Para o cálculo do risco residual de transmissão por transfusão, foi considerada a coorte formada por todos os doadores de repetição do Hemocentro Coordenador do Acre, ou seja, aqueles que fizeram pelo menos duas doações no período de estudo, e que na primeira doação tiveram resultado negativo em todos os testes sorológicos.

A partir de dados do Caderno de Informações de Serviços Hemoterápicos do Ministério da Saúde, sabe-se que entre 2004 e 2012 o HEMOACRE coletou 90.350 bolsas de sangue, com uma média de 10.039 bolsas por ano (BRASIL, 2007, 2011, 2014). Assim, para um período de 15 anos, estima-se uma coleta de 150.585 bolsas de sangue, sendo que dessas 80% são doações realizadas por doadores de repetição, ou seja, 120.468 doações, e 30.117 doações realizadas por doadores de primeira vez.

5.3 COLETA DE DADOS

Os dados foram coletados a partir da plataforma eletrônica do Sistema Hemovida do Ministério da Saúde, que disponibiliza os mesmos em formato de tabelas. Os arquivos foram copiados em formato de texto (extensão “.txt”), em mídia de disco compacto (CD), sendo consideradas as seguintes tabelas: “cadastro”, que consiste no cadastro do doador com o número atribuído pelo Sistema; “doação”, que consiste na data, número de doação, teste sorológico realizado e seu resultado; e “sorores”, que consiste em uma tabela que correlaciona

o código da doação com o resultado sorológico de cada teste de triagem para doenças transmissíveis por transfusão.

No presente estudo, foram utilizadas as seguintes informações: 1) da tabela “cadastro”: código de doador, data de nascimento, sexo, grau de escolaridade, estado civil e etnia; 2) da tabela “doação”: código da doação, data da doação e tipo de doação (sangue total ou aférese); e 3) da tabela “sorores”: resultado de sorologia para HBV e HCV pelos métodos de enzimaímunosensaio (ELISA) e NAT-PCR. Assim, as variáveis de estudo incluem:

Data das doações: para os casos de viragem sorológica (soroconversão), a data da primeira doação, data da última doação negativa e a data da doação com resultado positivo, e para os casos sem viragem sorológica, as datas da primeira e última doação.

Variáveis sociodemográficas: idade, sexo, estado civil, grau de escolaridade e cor da pele.

Resultados dos testes sorológicos pela técnica de enzimaímunosensaio e NAT-PCR: Anti-HBc e HBsAg para HBV, e Anti-HCV para HCV.

5.4 AVALIAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS E DO PERFIL SOROLÓGICO

As características epidemiológicas e dos resultados sorológicos e de biologia molecular para HBV e HCV (positividade total) do universo de doadores que realizaram doação de sangue no período de estudo foram descritas por meio da sua distribuição de frequências absolutas e relativas e os respectivos intervalos de confiança de 95%. Adicionalmente, foi realizada análise bivariada entre os resultados sorológicos e as características sócio-demográficas dos doadores por meio do teste de qui-quadrado, sendo adotado nível de significância de 0,05. As variáveis cor da pele, estado civil e grau de escolaridade foram exploradas com as categorias originais e depois reagrupadas respectivamente em caucasianos, caucasianos brasileiros e não caucasianos; solteiros, casados e outros; não alfabetizados, ensino fundamental e médio e nível superior.

5.5 TAXA DE INCIDÊNCIA DE SOROCONVERSÃO

Para cada vírus, a taxa de incidência de soroconversão foi calculada como o número de doadores que soroconverteram no período, dividido pelo total de pessoas-ano sob risco. O doador que fez a soroconversão foi definido como aquele que, durante o período de estudo, inicialmente teve uma doação não reativa e subsequentemente fez uma doação que foi confirmada como positiva para HBV ou HCV. O número total de pessoas-ano usado como

denominador foi calculado mediante a soma dos intervalos (em anos) entre as doações realizadas pelos doadores de repetição.

Nos casos dos doadores que não soroconverteram, foi considerado o intervalo temporal entre a primeira e a última doação realizada no período de estudo. Para os doadores que soroconverteram, um ajuste foi realizado, assumindo que a soroconversão ocorreu no meio do intervalo entre a última doação soronegativa e a doação soropositiva. Assim, no caso de soroconversão, foram determinados o intervalo temporal entre a primeira doação no período de estudo e o ponto temporal meio entre a doação com resultado soropositivo e a doação anterior à do resultado positivo.

$$\text{Taxa de incidência} = \frac{\text{número de casos de soroconversão no período}}{\text{Pessoas-ano a risco no período}} \times 100.000$$

Segundo Schreiber et al., para o cálculo do risco residual do HBV total, um ajustamento se faz necessário para a estimativa pelo Anti-HBc, devido à não especificidade do teste, o que o torna de pouca utilidade na quantificação da incidência de HBV (SCHREIBER et al, 1996). A duração estimada de antigenemia transitória (63 dias) foi dividida pelo intervalo médio entre as doações (entre a primeira doação e a doação com resultado positivo) para os doadores que soroconverteram para HBsAg. Assim, a probabilidade total para se detectar uma infecção pelo HBV total, pelo teste de HBsAg, pode ser estimada como:

$$\text{Probabilidade de detecção da infecção pelo HBV: } 0,70 \times \frac{63}{IMS} + 0,25 \times 0\% + 0,05 \times 100\%$$

IMS= Intervalo médio entre as doações dos doadores que soroconverteram: 0% para aqueles com resposta primária com anticorpo e 100% para os portadores crônicos (Quadro 2).

Esse resultado expressa a percentagem de doadores que soroconverteram para HBV e que foram detectados pelo teste de HbsAg. A incidência corrigida é, então, calculada pela multiplicação de 1 sobre o valor acima obtido.

Quadro 2. Evolução sorológica do HBV quanto ao comportamento da detecção pelo teste sorológico HBsAg.

| | Infecção HBV | Teste HbsAg |
|---------------------------------------|---------------------|----------------------------------|
| Antigenemia transitória | 70% | Média janela sorológica: 63 dias |
| Resposta primária de anticorpo | 25% | 0% |
| Portador crônico | 5% | 100% |

5.6 RISCO RESIDUAL DE TRANSMISSÃO

O risco residual é a probabilidade de um doador que soroconverteu, doar sangue durante a janela sorológica e que, por não ter sido detectada como soropositiva na triagem, poderia ter sido usada para transfusão. O risco residual de transmissão por transfusão foi calculado multiplicando a taxa de incidência de soroconversão de cada agente viral pelo respectivo período de janela sorológica, expressado em fração do ano. Para o HBV total, no cálculo do risco residual utiliza-se a incidência corrigida.

Risco Residual

$$= \text{Taxa de Incidência de soroconversão} \left(\frac{100.000 \text{ hab}}{\text{ano}} \right) \times \frac{\text{Janela Sorológica (dias)}}{365 \text{ dias}}$$

A janela sorológica depende de cada agente viral, sendo que na literatura encontramos os seguintes períodos para as hepatites: 59 dias (com variação de 37 a 87 dias) para HBV (HBsAg) (MIMMS et al, 1993), e 66 dias (com variação de 38 a 94 dias) para HCV pelo teste de enzimaímunoensaio de terceira geração (CHIAVETTA et al, 2003). O resultado obtido é a probabilidade de um doador que soroconverteu doar uma bolsa de sangue durante a janela sorológica, podendo, a partir deste resultado, ser estimada a quantidade de bolsas infectadas, em um determinado período, no serviço de hemoterapia (SCHREIBER et al, 1996).

Para a estimativa de risco residual tendo como referência a utilização do teste NAT-PCR, os períodos de janela sorológica são reduzidos para 49 dias para o HBV e 19 dias para HCV (CHIAVETTA et al, 2003).

6 ASPECTOS ÉTICOS

Esta pesquisa seguiu as recomendações da Resolução 466/2012, do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde e foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da ENSP em 13/09/2016 (CAAE: 58812516.0.0000.5240).

Em relação aos riscos e benefícios, sabe-se que toda pesquisa em seres humanos comporta algum risco, entretanto como esta analisou material já coletado, sem identificação nominal ou contato com os sujeitos, praticamente não há risco. Vale destacar que foram tomados cuidados para assegurar o sigilo e a confidencialidade das informações obtidas, que foram armazenadas em local seguro, com acesso restrito à equipe da pesquisa. Esse estudo não trouxe benefícios diretos para os participantes, mas espera-se que seus resultados sejam úteis para aprimorar os protocolos de triagem sorológica dos doadores de sangue utilizados pelo HEMOACRE, visando melhorar a segurança transfusional.

Para o uso do banco de dados Hemovida do Hemocentro foi utilizado um termo de compromisso (Anexo 1) e um termo de compromisso de utilização de dados (Anexo 2), nos quais, o pesquisador responsável se comprometeu a zelar pelas informações e assegurar o sigilo, a confidencialidade dos sujeitos da pesquisa e o respeito ao código de ética profissional da medicina. Os dados obtidos foram individuais, mas sem identificação nominal, e pelo fato de ser uma coorte grande e os indivíduos não terem sido identificados, nem contatados, não foi necessária a assinatura pelos participantes do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

7 RESULTADOS

7.1 CARACTERIZAÇÃO DO PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E SOROLÓGICO DOS DOADORES

No período entre 01 de janeiro de 2001 a 31 de dezembro de 2015, foram cadastrados no sistema Hemovida 80.602 doadores, sendo excluídos 1.524 por apresentarem dados incompletos para análise e 35.630 (45,0%) por desistência, descarte na triagem hematológica e triagem clínica ou com doações com volume insuficiente para ser considerada como doação completa. Do restante, 24.488 (56,4%) eram doadores de primeira vez e 18.960 (43,6%) eram doadores de repetição (Figura 1).

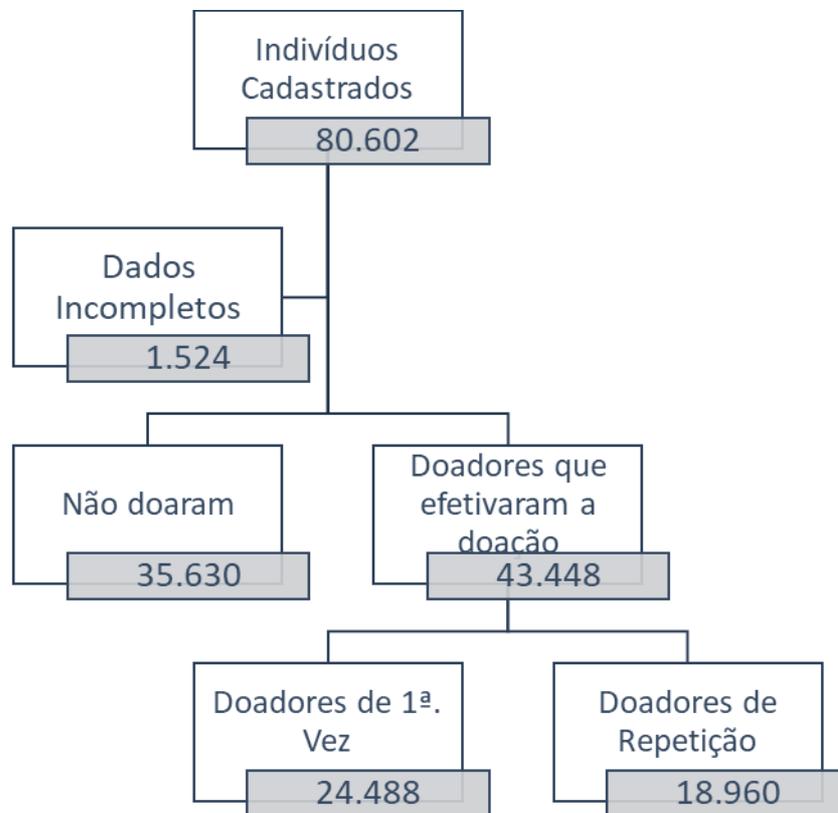


Figura 1. Fluxograma de obtenção dos dados de doadores do Hemocentro Coordenador do estado do Acre, no período entre 2001 e 2015.

Do total de doadores foram obtidas 131.563 doações, sendo que destas 128.489 doações tiveram informações completas para cor da pele, estado civil, sexo e grau de escolaridade. Das 131.563 doações no período, 108.284 (82,3%) foram realizadas por 18.960 doadores de repetição e 24.488 (17,7%) por doadores de primeira vez.

Do total de doadores no período, 90,61% correspondem a caucasianos brasileiros, 66,85% são do sexo masculino, 55,90% eram solteiros e 33,58% tinham segundo grau de escolaridade completo (Tabela 1).

Tabela 1. Características epidemiológicas da coorte de doadores de sangue (N=42.239).

| Variáveis | N | % (IC 95%) | |
|---------------------|---------------------------|-------------------|-----------------------|
| Cor da pele | Caucasiano brasileiro | 38.274 | 90,61 (90,33 - 90,89) |
| | Caucasiano não brasileiro | 2.073 | 4,91 (4,71 - 5,12) |
| | Negro | 590 | 1,40 (1,29 - 1,51) |
| | Mestiço | 59 | 0,14 (0,11 - 0,18) |
| | Amarelo | 50 | 0,12 (0,09 - 0,16) |
| | Índio | 11 | 0,03 (0,01 - 0,05) |
| Sexo | Masculino | 28.236 | 66,85 (66,40 - 67,30) |
| | Feminino | 13.641 | 32,29 (31,85 - 32,74) |
| Estado civil | Solteiro | 23.285 | 55,90 (55,40 - 56,30) |
| | Casado | 15.133 | 36,30 (35,90 - 36,80) |
| | Divorciado | 975 | 2,30 (2,20 - 2,50) |
| | Viúvo | 242 | 0,60 (0,50 - 0,70) |
| | Outros | 2.013 | 4,80 (4,60 - 5,00) |
| Escolaridade | Não alfabetizado | 239 | 0,57 (0,50 - 0,64) |
| | 1º. Grau incompleto | 6.892 | 16,32 (15,97 - 16,67) |
| | 1º. Grau completo | 2.645 | 6,26 (6,03 - 6,50) |
| | 2º. Grau incompleto | 4.029 | 9,54 (9,26 - 9,82) |
| | 2º. Grau completo | 14.182 | 33,58 (33,13 - 34,03) |
| | Superior incompleto | 7.919 | 18,75 (18,38 - 19,12) |
| | Superior completo | 5.499 | 13,02 (12,70 - 13,34) |

IC: Intervalo de confiança

Com relação aos resultados de sorologia, cabe ressaltar que em novembro de 2012 a técnica de enzimaímoensaio (ELISA) foi substituída por quimioluminescência (CMIA) para HBsAg, Anti-HBc e Anti-HCV. A técnica de ELISA foi utilizada em 75% das doações no período. Em doações realizadas pela primeira vez, a positividade do HBsAg foi de 1,0% (CMIA) e 2,7% (ELISA), para Anti-HBc a positividade foi de 19,6% (CMIA) e 36,9%

(ELISA) e para o HCV a positividade foi de 0,6% (CMIA) e 3,1% (ELISA) (Tabela 2). A positividade destas mesmas sorologias para os doadores de repetição foram: para HBsAg, 0,03% (CMIA) e 0,1% (ELISA), para Anti-HBc, 0,2% (CMIA) e 0,6% (ELISA), e para HCV, 0,1% (CMIA) e 0,2% (ELISA) (Tabela 2).

Tabela 2. Positividade sorológica para HBV e HCV das doações de sangue realizadas no Hemocentro Coordenador do Acre.

| | Teste | N | CMIA % (IC95%) | ELISA % (IC 95%) |
|--------------------------------|----------|--------|-----------------------|-----------------------|
| Total de doações | HBsAg | 42.235 | 0,44 (0,35 – 0,55) | 1,84 (1,68 – 2,01) |
| | Anti-HBc | 42.227 | 8,43 (8,03 – 8,85) | 24,59 (24,06 – 25,13) |
| | Anti-HCV | 42.231 | 0,33 (0,26 – 0,43) | 2,36 (2,18 – 2,56) |
| Doações de primeira vez | HBsAg | 23.268 | 0,96 (0,76 – 1,21) | 2,71 (2,47 – 2,97) |
| | Anti-HBc | 23.275 | 19,61 (18,72 – 20,53) | 36,88 (36,13 – 37,64) |
| | Anti-HCV | 23.272 | 0,62 (0,47 – 0,83) | 3,08 (2,83 – 3,37) |
| Doações de repetição | HBsAg | 18.959 | 0,06 (0,03 – 0,13) | 0,27 (0,18 – 0,40) |
| | Anti-HBc | 18.960 | 0,25 (0,17 – 0,36) | 2,52 (2,21 – 2,86) |
| | Anti-HCV | 18.959 | 0,12 (0,07 – 0,21) | 1,07 (0,87 – 1,30) |

IC: Intervalo de confiança

Com relação à coorte de doadores de repetição, 93,05% correspondem a caucasianos brasileiros, 71,40% são homens, 53,90% eram solteiros e 35,20% tinham segundo grau completo (Tabela 3).

Tabela 3. Características epidemiológicas da coorte de doadores de repetição (N=18.960).

| Variáveis | | N | % IC 95% |
|---------------------|---------------------------|----------|-----------------------|
| Cor da pele | Caucasiano brasileiro | 17.198 | 93,05 (92,70 – 93,40) |
| | Caucasiano não brasileiro | 903 | 4,90 (4,60 – 5,20) |
| | Negro | 340 | 1,80 (1,60 -2,1) |
| | Amarelo | 24 | 0,10 (0,1 – 0,2) |
| | Mestiço | 18 | 0,10 |
| | Índio | 2 | 0,01 |
| Sexo | Masculino | 13.204 | 71,40 (70,70 – 72,10) |
| | Feminino | 5.281 | 28,60 (27,90 – 29,30) |
| Estado civil | Solteiro | 10.111 | 53,90 (53,10 – 54,60) |
| | Casado | 7.139 | 38,10 (37,40 – 38,80) |
| | Divorciado | 476 | 2,50 (2,30 – 2,80) |
| | Viúvo | 88 | 0,50 (0,40 – 0,60) |
| | Outros | 920 | 5,00 (4,70 – 5,30) |
| Escolaridade | Não alfabetizado | 37 | 0,20 (0,10 – 0,30) |
| | 1º. Grau incompleto | 2.549 | 13,80 (13,30 – 14,30) |
| | 1º. Grau completo | 1.075 | 5,80 (5,50 – 6,10) |
| | 2º. Grau incompleto | 1.806 | 9,80 (9,40 – 10,20) |
| | 2º. Grau completo | 6.508 | 35,20 (34,50 – 35,90) |
| | Superior incompleto | 3.713 | 20,10 (19,5 – 20,60) |
| | Superior completo | 2.797 | 15,10 (14,60 – 15,70) |

IC: Intervalo de confiança

A maioria dos doadores de repetição é composta por jovens entre 20 e 30 anos de idade, com uma média de 27 anos e moda de 19 anos, como se pode observar no histograma abaixo (Figura 2).

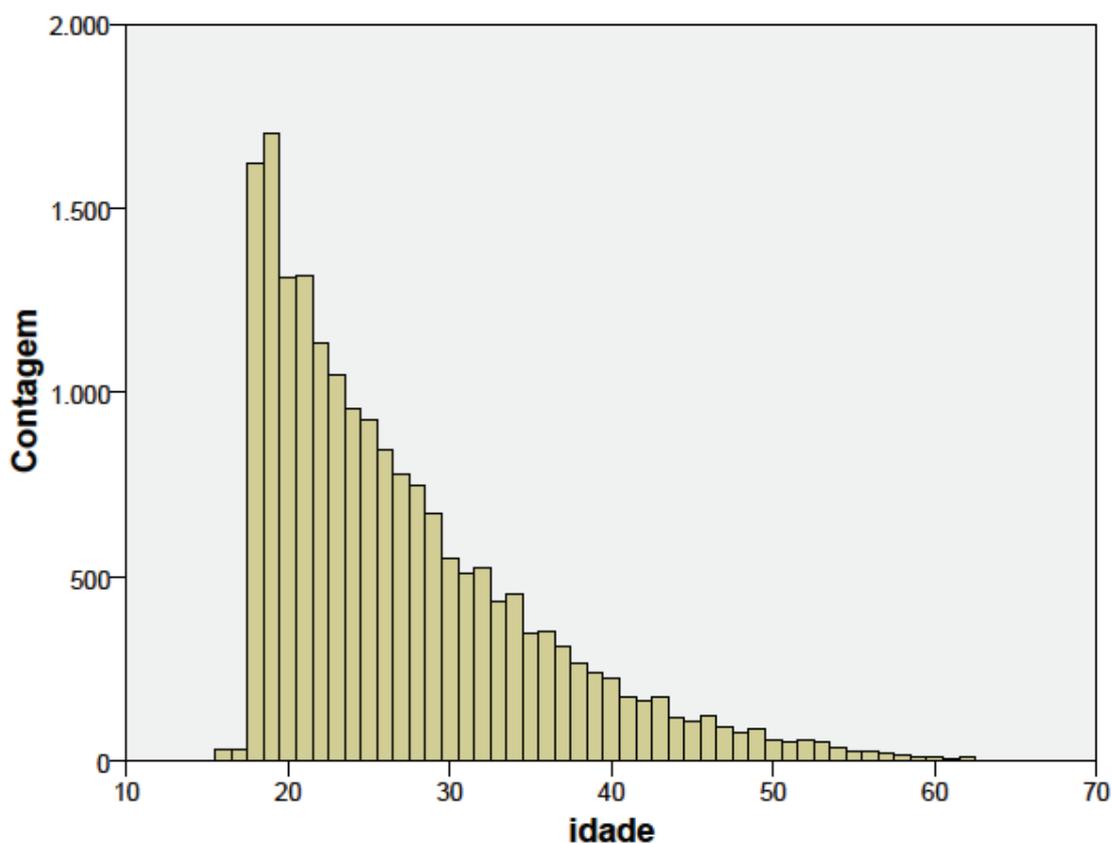


Figura 2. Distribuição da idade na coorte de doadores de repetição.

As Tabelas 4 a 6 mostram os valores de prevalência de positividade sorológica para HBV pelo teste de HBsAg e Anti-HBc, e para HCV, de acordo com as variáveis epidemiológicas dos doadores da coorte de estudo. Para a maioria das características epidemiológicas não foi observada diferença na frequência de positividade para os agentes virais estudados, revelando que nessa coorte, características como sexo, estado civil e cor da pele não parecem interferir na positividade sorológica para HBV e HCV. Exceção foi encontrada na comparação da frequência de positividade sorológica para HBV pelo teste de Anti-HBc para as variáveis faixa etária, sexo, cor da pele e escolaridade.

Foi observado que para o teste Anti-HBc, a frequência de positividade aumentou com a idade, sendo que na faixa etária entre 15 a 25 anos a positividade foi de 0,9%, entre 26 e 35 anos 1,3% e acima de 35 anos 2,6% (p -valor $<0,001$). Entre doadores do sexo masculino a positividade foi significativamente maior (1,4%) quando comparado ao sexo feminino (0,9%) (p -valor $<0,001$). Além disto, também foi encontrado diferenças quanto à cor da pele, sendo que em não caucasianos a positividade foi de 1,8%, comparado com 1,3% para os caucasianos, (p -valor= 0,015). Em doadores com menor escolaridade também foi observada

diferença, sendo que a positividade em doadores não alfabetizados foi de 7,9%, ensino fundamental 2,5%, ensino médio 1,2% e nível superior de 0,7% (p-valor<0,001).

Tabela 4. Prevalência de positividade sorológica para HBV pelo teste de HBsAg, de acordo com as variáveis epidemiológicas da coorte de doadores do Acre.

| HbsAg | Não reagente N (%) | Reagente N (%) | Inconclusivo N (%) | p-valor |
|-----------------------|-------------------------------|---------------------------|-------------------------------|----------------|
| Faixa etária | | | | |
| 15-25 anos | 10.039 (99,8) | 14 (0,1) | 13 (0,1) | 0,470 |
| 26-35 anos | 5.839 (99,7) | 12 (0,2) | 3 (0,1) | |
| ≥36 anos | 2.843 (99,8) | 4 (0,1) | 4 (0,1) | |
| Sexo | | | | |
| Masculino | 13.358 (99,7) | 23 (0,2) | 15 (0,1) | 0,759 |
| Feminino | 5.372 (99,8) | 7 (0,1) | 5 (0,1) | |
| Cor da pele | | | | |
| Caucasiano | 909 (100) | 0 (0) | 0 (0) | 0,442 |
| Caucasiano Brasileiro | 17.324 (99,7) | 30 (0,2) | 20 (0,1) | |
| Outros | 388 (100) | 0 (0) | 0 (0) | |
| Estado civil | | | | |
| Solteiro | 10.083 (99,7) | 15 (0,1) | 13 (0,1) | 0,515 |
| Casado | 7.121 (99,7) | 11 (0,2) | 7 (0,1) | |
| Outros | 1503 (99,7) | 4 (0,3) | 0 (0) | |
| Escolaridade | | | | |
| Não alfabetizado | 38 (100) | 0 (0) | 0 (0) | 0,292 |
| Fundamental | 3.635 (99,7) | 7 (0,2) | 3 (0,1) | |
| Médio | 8.342 (99,6) | 18 (0,2) | 12 (0,1) | |
| Superior | 6.520 (99,9) | 5 (0,1) | 4 (0,1) | |

Tabela 5. Prevalência de positividade sorológica para HBV pelo teste de Anti-HBc, de acordo com as variáveis epidemiológicas da coorte de doadores do Acre.

| Variáveis | Não reagente N (%) | Reagente N (%) | Inconclusivo N (%) | p-valor |
|-----------------------|-------------------------------|---------------------------|-------------------------------|----------------|
| Faixa etária | | | | |
| 15-25 anos | 9.931 (98,7) | 92 (0,9) | 43 (0,4) | |
| 26-35 anos | 5.736 (98,0) | 78 (1,3) | 40 (0,7) | <0,001 |
| ≥36 anos | 2.750 (96,5) | 74 (2,6) | 27 (0,9) | |
| Sexo | | | | |
| Masculino | 13.112 (97,9) | 193 (1,4) | 91 (0,7) | 0,001 |
| Feminino | 5.314 (98,7) | 51 (0,9) | 19 (0,4) | |
| Cor da pele | | | | |
| Caucasiano | 897 (98,7) | 12 (1,3) | 0 (0) | 0,015 |
| Caucasiano brasileiro | 17.047 (98,1) | 223 (1,3) | 104 (0,6) | |
| Outros | 375 (96,6) | 7 (1,8) | 6 (1,5) | |
| Estado civil | | | | |
| Solteiro | 9.939 (98,3) | 121 (1,2) | 51 (0,5) | 0,131 |
| Casado | 6.983 (97,8) | 103 (1,4) | 53 (0,7) | |
| Outros | 1481 (98,3) | 20 (1,3) | 6 (0,4) | |
| Escolaridade | | | | |
| Não alfabetizado | 35 (92,1) | 3 (7,9) | 0 (0) | <0,001 |
| Fundamental | 3.515 (96,4) | 90 (2,5) | 40 (1,1) | |
| Médio | 8.221 (98,2) | 102 (1,2) | 49 (0,6) | |
| Superior | 6.462 (99,0) | 46 (0,7) | 21 (0,3) | |

Tabela 6. Prevalência de positividade sorológica para HCV de acordo com as variáveis epidemiológicas da coorte de doadores do Acre.

| Variáveis | Não reagente N (%) | Reagente N (%) | Inconclusivo N (%) | p-valor |
|-----------------------|-------------------------------|---------------------------|-------------------------------|----------------|
| Faixa etária | | | | |
| 15-25 anos | 9.980 (99,1) | 56 (0,6) | 30 (0,3) | 0,383 |
| 26-35 anos | 5.792 (98,9) | 38 (0,6) | 24 (0,4) | |
| ≥36 anos | 2.828 (99,2) | 11 (0,4) | 12 (0,4) | |
| Sexo | | | | |
| Masculino | 13.270 (99,1) | 78 (0,6) | 48 (0,4) | 0,773 |
| Feminino | 5.339 (99,2) | 27 (0,5) | 18 (0,3) | |
| Cor da pele | | | | |
| Caucasiano | 902 (99,2) | 4 (0,4) | 3 (0,3) | 0,578 |
| Caucasiano brasileiro | 17.215 (99,1) | 99 (0,6) | 60 (0,3) | |
| Outros | 384 (99,0) | 1 (0,3) | 3 (0,8) | |
| Estado civil | | | | |
| Solteiro | 10.009 (99,0) | 64 (0,6) | 38 (0,4) | 0,476 |
| Casado | 7.084 (99,2) | 34 (0,5) | 21 (0,3) | |
| Outros | 1493 (99,1) | 105 (0,6) | 66 (0,4) | |
| Escolaridade | | | | |
| Não alfabetizado | 38 (100) | 0 (0) | 0 (0) | 0,131 |
| Fundamental | 3.599 (98,7) | 27 (0,7) | 19 (0,5) | |
| Médio | 8.291 (99,0) | 51 (0,6) | 30 (0,4) | |
| Superior | 6.485 (99,3) | 105 (0,6) | 17 (0,4) | |

7.2 RESULTADO DA TAXA DE INCIDÊNCIA DE SOROCONVERSÃO

O total de pessoa-tempo estimado para o cálculo da taxa de incidência de soroconversão foi de 89.863 pessoa-ano, para o teste HBsAg, 89.896 para o teste Anti-HBc, e 89.851 para o teste Anti-HCV. Para o HCV, houve 106 doadores que soroconverteram no período, resultando em uma taxa de incidência de 117,97 casos/100.000 pessoa-ano. No caso da HBV, foram identificadas no período 30 soroconversões detectadas pelo teste de HBsAg, resultando em uma taxa de incidência de 33,38 casos/100.000 pessoa-ano. Apesar das limitações do Anti-HBc para a detecção da viragem sorológica, no estudo foram encontradas 247 soroconversões, o que resultou em uma taxa de incidência de 274,76 casos/100.000 pessoa-ano (Tabela 7).

Tabela 7. Taxa de incidência de soroconversão para HBV e HCV nos doadores de sangue.

| Vírus | Nº doadores que soroconverteram | Nº de pessoas-ano | Taxa de incidência (100.000 pessoa-ano) |
|------------------|--|--------------------------|--|
| HBsAg | 30 | 89.863 | 33,38 |
| Anti-HBc | 247 | 89.896 | 274,76 |
| HBV total | - | - | 316,99 |
| HCV | 106 | 89.851 | 117,97 |

Para o cálculo da taxa de incidência de soroconversão para HBV total ajustada para HBsAg, foi calculada a média do intervalo entre as doações de sangue para os doadores que soroconverteram segundo o teste de HBsAg, que foi de 791 dias. Ao dividirmos a antigenemia transitória estimada de 63 dias por 791 foi obtido que 7,9% dos doadores com antigenemia transitória poderiam ser identificados pelo teste de HBsAg. Assim a probabilidade total de se detectar uma infecção pelo HBV foi estimada como:

$0,70 \times 7,9\%$ (doadores com antigenemia transitória) + $0,025 \times 0\%$ (doadores com resposta de anticorpo primário) + $0,05 \times 100\%$ (portadores crônicos) = **10,53%**

Pelo fato de que apenas 10,53% dos doadores que soroconvertem para HBV serem provavelmente identificados com o teste de HBsAg, a taxa de incidência estimada para o HBsAg foi multiplicada pela razão inversa de 10,53, obtendo-se:

$1/0,1053 \times 33,38 = \mathbf{316,99 \text{ casos/100.000 pessoas-ano}}$ para HBV total

7.3 RESULTADO DO RISCO RESIDUAL DE TRANSMISSÃO

Para o cálculo do risco residual, estimado para cada milhão de doações, foi multiplicada a taxa de incidência pelo período de janela sorológica de cada agente viral, e dividido por 365 dias. Desta forma, o risco residual para HBV pelo teste HBsAg foi de 53,9 para cada milhão de doações e para HBV total foi de 512,4. Para HCV, o risco residual estimado foi de 213,3 para cada milhão de unidades de hemocomponentes transfundidas (Tabela 8).

Outra forma de se entender este risco, pode ser expressa na forma de quantas unidades de hemocomponentes foram transfundidas para que 1 bolsa tenha o risco real de transmissão da doença. Para obtermos este valor dividimos 1 milhão de doações pelo valor obtido, ou seja 53,9 e 512,4 para HBV e 213,3 para HCV, assim podemos dizer que no estado do Acre o risco residual de transmissão de HBV é de 1:18.553 (HBsAg), 1:19.516 (HBV total) de bolsas de hemocomponentes transfundidas, e para HCV o risco é de 1:46.882 doações.

A tabela 9 revela uma estimativa para o cálculo de risco residual quando utilizado o teste NAT como critério adicional de triagem sorológica, haja visto que em nosso serviço o NAT foi implantado. Para o cálculo utilizamos como base os dados de incidência de soroconversão para o HBV e HCV da tabela 8 e aplicamos a um novo período de janela sorológica para o NAT HBV e HCV respectivamente. Desta forma podemos observar que o risco residual para o HBV foi de 4,48 / 100.000 doações de sangue (HBsAg) e 42,55 / 100.000 doações de sangue (HBV Total), ou seja uma redução de 17% e para o HCV foi de 6,14 / 100.000 doações de sangue, ou seja uma redução de quase 3,5 vezes menor.

Tabela 8. Risco residual de transmissão estimado para HBV e HCV na coorte de doadores de repetição.

| Vírus | Taxa de incidência de soroconversão | Janela sorológica em dias (variação ^a) | Risco residual (variação) | |
|------------------|-------------------------------------|--|---------------------------|-----------------------------|
| | | | 100.000 doações de sangue | 1.000.000 doações de sangue |
| HBV | | | | |
| HBsAg | 33,38 | 59 ^b | 5,39 (3,38 – 7,96) | 53,9 (33,8 – 79,6) |
| HBV total | 316,99 | (37 – 87) | 51,24 (32,13– 75,55) | 512,4 (321,3– 755,5) |
| HCV | 117,97 | 66 ^b | 21,33 (12,28 – 30,38) | 213,3 (122,8 – 303,8) |

^aVariação: intervalo entre o período mínimo e máximo da janela sorológica (Chiavetta et al, 2003)

^bDados obtidos de Chiavetta et al (2003).

Tabela 9. Estimativa do risco residual de transmissão de HBV e HCV na coorte de doadores de repetição com a introdução do NAT, considerando a janela sorológica.

| Vírus | Taxa de incidência de soroconversão | Período de janela sorológica em dias ^a | Risco residual (variação) | |
|-----------------|-------------------------------------|---|---------------------------|-----------------------------|
| | | | 100.000 doações de sangue | 1.000.000 doações de sangue |
| HBV | | | | |
| HBsAg | 33,38 | 49 | 4,48 | 44,8 |
| HBVtotal | 316,99 | | 42,55 | 425,5 |
| HCV | 117,97 | 19 | 6,14 | 61,4 |

^aDados obtidos de Chiavetta et al (2003).

8 DISCUSSÃO

Dados do IBGE apontam que 66% da população do estado do Acre é predominantemente parda, e brancos constituem apenas 24% (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA – IBGE, 2010), diferentemente do que se encontra no presente estudo, onde cerca de 98% dos doadores são de origem caucasiano. No sistema Hemovida não consta a opção “cor pardo”, dificultando a comparação entre a coorte de estudo e a população do Acre. O Brasil apresenta uma formação étnica complexa, tendo diversas heranças culturais e genéticas: europeus, orientais, afrodescendentes e indígenas, com sua conseqüente miscigenação, trazendo dificuldade na caracterização da cor da pele e sua ancestralidade, e apesar de não existir preconceito racial institucionalizado, a raça negra brasileira atual decorre de um passado ligado à escravidão. Esta realidade traduz a dificuldade e complexidade de avaliação da etnia no Brasil.

Em relação a outras características epidemiológicas, foi observado que 71% dos doadores eram homens, 54% solteiros e 35% possuíam segundo grau completo. Em contrapartida, 50% da população do estado é composta de homens, 68% são solteiros e 20% possui segundo grau completo (IBGE, 2010). É sabido que nos serviços de hemoterapia predominam os doadores do sexo masculino, como também observado em estudo realizado no Hemocentro de Santa Catarina, onde 68% dos doadores eram homens (MEDEIROS et al, 2016), em parte justificado por fatores culturais e outros, tais como, anemia, medo, falta de tempo e dificuldade de acesso venoso entre as mulheres (SHAHSHAHANI, 2007). Assim, entre as doações de primeira vez e de repetição do presente estudo pode-se observar que em ambas as situações os doadores são na sua maioria homens, caucasianos brasileiros, solteiros e com segundo grau completo, como era esperado. Um fato a ser discutido é o grande percentual de descarte antes da fase de sorologia, 45% dos candidatos são excluídos da doação de sangue, decorrente de vários fatores como descarte clínico, ou seja, o doador apresenta alguma intercorrência clínica, como uma febre, ou foi submetido a uma intervenção cirúrgica, odontológica ou internação recente, como é preconizado da legislação hemoterápica brasileira (Ministério da Saúde, RDC 158, 2014). Além disto outras causas são atribuídas como doação incompleta, por apresentar dificuldade de acesso venoso, reação severa à doação de sangue, como hipotensão arterial persistente e síncope associado à reação vagal, sendo atribuído uma média de 7 a 9% de reações adversas à doação de sangue (MEDEIROS, 2016).

Com relação ao padrão de distribuição dos resultados sorológicos das doações, houve uma grande discrepância de positividade em todos os testes sorológicos entre doadores de primeira vez e de repetição, independentemente do tipo de exame e da técnica aplicada, sendo

a positividade nos doadores de primeira vez maior para o HBsAg, para o Anti-HBc e para o HCV. Estes resultados estão de acordo com estudo realizado na Coreia, no qual a *odds ratio* para positividade de HCV e HBV em doadores de primeira vez em comparação com doadores de repetição foi de 11,8 e 19,6, respectivamente (KIM et al, 2010). Cabe ressaltar que no caso de doadores de repetição, é de se esperar que as doações subsequentes tenham resultado negativo, assim se um doador de sangue vem repetidamente fazer doação de sangue, com resultados negativos, conseqüentemente a positividade geral tende a ser menor. Segundo estudo realizado na época do atentado de 11 de setembro, os EUA experimentaram um movimento inverso do tipo de doador, pois nesta época houve uma entrada muito grande de doadores de primeira vez, sendo que a reatividade para o HBsAg foi de 0,1 para 0,3% (GLYNN et al, 2003).

Em geral, não foi observada diferença de positividade para o HBV e HCV em função das características epidemiológicas dos doadores. A exceção foi encontrada para o teste Anti-HBc com relação a sexo e cor da pele, com maior positividade nos homens e em não caucasianos; também em faixas etárias mais avançadas e com menor escolaridade, de forma gradual, ou seja, quanto maior a faixa etária e menor a escolaridade, maior a positividade. A diferença encontrada entre homens e mulheres corrobora os resultados de estudo realizado com dados de três hemocentros brasileiros (São Paulo, Minas Gerais e Pernambuco) no período entre 1 de julho de 2007 e 31 de dezembro de 2009, com 688.328 doadores registrados, em que o sexo masculino apresentou uma *odds ratio* para positividade de Anti-HBc de 1,21 em relação ao sexo feminino (PATAVINO, 2012). Nesse mesmo estudo, doadores acima de 55 anos apresentaram uma prevalência para o Anti-HBc várias vezes maior quando comparado com o grupo etário abaixo de 25 anos (PATAVINO, 2012), mas em outro estudo publicado em 2008, realizado no estado do Maranhão, a positividade para o Anti-HBc reduziu com a faixa etária (Viana et al, 2008). Em estudo brasileiro multicêntrico publicado em 2008, Nascimento e colaboradores confirmam que a positividade para a HBV aumenta com a faixa etária e com a diminuição da escolaridade, corroborando os nossos dados (NASCIMENTO et al, 2008). Para HCV, o estudo de Patavino não observou diferenças com relação às características sócio-epidemiológicas.

Um estudo realizado no Canadá revela uma estimativa para HBV de 2% da população geral pelo teste de HBsAg, bem maior quando comparados com os dados do Acre, que ficou entre 0,06 e 0,27% pelos métodos de quimiluminescência e enzimaímmunoensaio, sendo considerada como médio risco, e de 5 a 10% para o marcador Anti-HBc, sendo os imigrantes

e aborígenes os grupos de alto risco, ou seja com maior prevalência (MINUK; UHANOVA, 2001).

Dados do *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) apontam em uma série histórica a evolução de casos de HBV, com pico de 11,5 casos/100.000 habitantes em 1985 e queda progressiva para 1,3 casos/100.000 habitantes em 2008 (CDC, 2008), coincidindo com o estudo de Schreiber et al (1996), com 1,1 casos/100.000 habitantes em 2015 (CDC, 2015).

Em estudo norte-americano realizado entre 1995 e 2001, os doadores de repetição apresentaram uma incidência de HBV pelo HBsAg de 1,27/100.000 pessoa-ano (DODD et al, 2002), valor bem menor do que o encontrado em nosso estudo que foi de 33,38/100.000 pessoa-ano.

Em estudo conduzido na Suíça a taxa de incidência de HBV diminuiu de 9,21 para 5,36/100.000 pessoa-ano entre 1996 e 2003 (NIERDERHAUSER et al, 2005). Esses valores são bem menores que os encontrados no Acre, onde a incidência foi de 33,38/100.000 pessoa-ano.

O risco residual de transmissão de HBV e HCV por transfusão de sangue foi estimado utilizando-se banco de dados de um único centro de hemoterapia estadual pelo período de 15 anos, o que o diferencia de alguns trabalhos sobre o mesmo tema realizados em outros países (SCHREIBER, 1996, KLEINMAN; BUSCH, 2000, KOCH et al, 2013). Alguns estudos utilizam bancos de dados com um número de doadores e doações bem maior do que o utilizado no presente estudo, além de a maioria dos estudos serem multicêntricos, mas com períodos de estudo curtos, de 3 anos (SCHREIBER, 1996, CDC, 1998, KOCH et al, 2013). Porém há estudos com seguimentos maiores, entre 12 a 15 anos, como o realizado no Canadá em 2003 com 2,4 milhões de doadores e 13,2 milhões de doações (CHIAVETTA et al, 2003).

O risco residual de transmissão de HBV, pelo teste HBsAg estimado para o estado do Acre foi de 53,9 para cada milhão de doações, risco maior ao encontrado em estudos realizados nos EUA e no Canadá, que obtiveram valores de 6,65 e 8,52, respectivamente (SCHREIBER et al, 1996, CHIAVETTA et al, 2003). Apesar de esperarmos que o risco observado no presente estudo fosse maior que na população dos EUA, no estudo de Schreiber et al (1996), o risco residual de transmissão de HBV pela estimativa de HBsAg foi de 6,65/milhão de doações, valor menor do que encontrado no Acre, de 53,9/milhão de doações. Devemos lembrar que os dados do estudo norte-americano foram obtidos para um intervalo de 20 anos, ou seja, provavelmente dados mais recentes apontam um risco residual bem menor. Um estudo norte-americano, observou um aumento subsequente do risco residual de

transmissão de HBV de 1:170.000 para 1:140.000 doações, à época da coleta de sangue durante o 11 de setembro (GLYNN et al, 2003).

Outro estudo norte-americano, também recente, com dados de 2007 e 2008 descreveu um risco residual menor do que encontrado em nosso estudo para HBV, de 1:300.000 (ZOU; STRAMER; DODD, 2012). Estudo realizado na Inglaterra no período entre 1993 e 2001 revela um risco residual de 1:260.000 doações de sangue para o HBV (SOLDAN et al, 2003).

Estudo realizado em Portugal revela que o risco residual para HBV varia entre 1,9 e 12,2 para cada milhão de doações (KOCH et al, 2013), tendo valores menores que em nosso estudo. No Congo, o risco residual de 2014 foi extremamente alto, com valor de quase 8.000/milhão de doações, ou seja, a cada 126 unidades de hemocomponente transfundida, 1 bolsa transmitirá HBV por transfusão (1:126) (KABINDA et al, 2014). A estimativa de risco residual relatada no estudo do Congo é a maior encontrada até o momento na literatura. Os autores do estudo justificam o alto índice de HBV ao costume cultural de escarificações e tatuagens no país.

Outros estudos foram publicados na Europa, como o estudo italiano realizado entre 1994 e 1999, onde o risco residual para HBV foi de 1:63.371, ou seja 15,7/milhão de doações (TOSTI; SOLINAS; PRATI, 2002). Nesse caso o risco residual foi mais de 3,4 vezes menor do que em nosso estudo, devendo-se considerar que o estudo italiano foi realizado quase 20 anos antes.

Em estudo realizado na Inglaterra com dados de 1993 e 2001, o risco residual para HBV foi de 1:260.000 doações, ou seja 3,8/milhão de doações, um risco menor do que o do presente estudo, mesmo tendo realizado 20 anos antes (SOLDAN et al, 2003). Em período mais recente, de 1996 e 2003, o risco foi de 1,66/milhão de doações (SOLDAN; DAVISAN; DOW, 2005), também menor ao nosso.

Em estudo recente feito na Coreia do Sul, com doações realizadas entre 2000 e 2010, o risco residual para HBV foi de 1:45.891 (21,8/milhão de doações) em 2000 e de 1:43.666 (22,9/milhão de doações) em 2010 (KIM et al, 2012), apresentando um risco 2,4 vezes menor quando comparado com o nosso estudo. Esse risco, apesar de menor, foi considerado alto e justificado por falta de uma ampla campanha de vacinação no país, haja visto que sua incidência não diminuiu na última década do período estudado.

No estado do Acre segue-se o Programa Nacional de Imunização, com prioridade para crianças e pessoas em risco acrescido, o que pode não ter impedido esse risco relativamente alto, quando comparado a países desenvolvidos (SCHREIBER et al, 1996, CDC, 2008, 2015,

KOCH et al, 2013, SOLDAN et al, 2003), mas menor quando comparado a países não desenvolvidos ou em desenvolvimento (KABINDA et al, 2014).

Para HCV, o estado do Acre apresentou um risco residual de 213,9/1.000.000 doações (1:4.675 unidades de hemocomponente), ou seja, 4 vezes maior quando comparado ao risco residual calculado para o HBV. Em relação aos estudos realizados nos EUA e no Canadá, o risco residual na coorte do Acre foi 22 e 51 vezes maior, respectivamente (SCHREIBER et al, 1996; CHIAVETTA, 2003). O estudo português relata valores do risco para HCV que oscilam entre 16,2 (1999-2002) e 0,3 (2007-2010) por milhão de doações (de 1:104.166 a 1:3.333.333 unidades de hemocomponentes transfundidas) (KOCH et al, 2013), risco bem menor comparando com o do presente estudo (213,9/milhão de doações). Os dados de Congo surpreendem, com risco residual de HCV de 3.100/milhão de doações (1:329 unidades de hemocomponente transfundidas) (KABINDA et al, 2014). Estudo feito na Inglaterra com dados de 1993 a 2001 aponta um risco residual de 1:520.000 (SOLDAN et al, 2003), e em estudo mais recente, realizado no mesmo país, entre 1996 e 2003, o risco residual foi de 1:1.250.000 (SOLDAN; DAVISON; DOW, 2005). O estudo coreano revela um risco residual para HCV de 1:81.431 em 2000 e 1:2.982.415 em 2010, devido às melhorias no teste de triagem, com a inclusão de testes para NAT (KIM et al, 2012).

A estimativa de risco residual utilizando o período de janela sorológica para HBV e HCV após a aplicação do NAT sugere uma redução de 17% do risco residual para HBV e de 71,2% de redução para HCV. A partir desses resultados, podemos concluir que a redução é importante para as duas doenças o que justifica sua manutenção na triagem adicional nos serviços de hemoterapia, porém o efeito protetor é mais evidente para o HCV. Em nosso estudo, o risco residual de HBV tendo considerado a incidência calculada pelo HbsAg, foi de 53,9 para 44,8/1.000.000 doações de sangue, valor bem maior que o descrito no estudo de Chiavetta e colaboradores (2003) onde a estimativa foi de 11,53/100.000 doações. Para HCV, nosso risco residual caiu de 213,3 para 61,4/1.000.000 doações de sangue, risco também bem maior quando comparado ao estudo de Chiavetta, com risco estimado de 0,70/100.000 doações, e o estudo de Pillonel e colaboradores (2006), cujo risco foi de 0,54/1.000.000 doações. O risco residual do presente estudo com a utilização do NAT ainda é mais elevado do que o valor estimado no estudo de Schreiber publicado em 1996, quando o NAT ainda era recente e a redução da janela sorológica era maior. O risco estimado para HBV e HCV com a aplicação do NAT era respectivamente 9,12 e 2,71/1.000.000 doações (SCHREIBER, 1996).

Cabe aqui discutir a importância do presente estudo, quanto ao comportamento de doenças infecciosas como as hepatites virais, principalmente as hepatites B e C, devido à

tendência de evolução à cronicidade e seu impacto à saúde pública. As hepatites virais humanas B e C não contêm um vetor específico, sendo que podemos supor que seu ambiente, ou *enviroment* como define Pignatti (PIGNATTI, 2004), é composto de outros humanos portadores. Por serem doenças de evolução crônica, muitos sujeitos podem portar o vírus da hepatite, sem ou com pouca manifestação clínica, sendo por tanto, aparentemente sadios. Essa evidência pode ser comprovada nos resultados sorológicos positivos que são detectados para hepatite viral B e C em hemocentros, nos quais supõe-se que só irão doar sangue pessoas que se consideram sadias. Como doenças infecciosas e transmissíveis por transfusão, os portadores de hepatite B e C são triados clinicamente, com questionários voltados para detecção de possíveis sinais e sintomas de infecção, e outros fatores que acrescem o risco do estado de portador, como aqueles que receberam transfusão de sangue, seus componentes e derivados, uso de drogas injetáveis e atividade sexual de risco.

A última doença transmissível por transfusão descrita, que faz parte da triagem obrigatória nos serviços de hemoterapia foi a HCV, descoberta em 1986 (CHOO et al, 1989), porém cabe ressaltar que doenças antigas podem ressurgir e novas doenças podem aparecer, a exemplo do HIV, que surgiu na década de 1980 e teve forte impacto na hemoterapia mundial. Logo após sua descoberta, outras doenças foram consideradas como potenciais para transmissão por transfusão de sangue, como o vírus HTLV (LOPES; PROIETTI, 2008) e a própria HCV. Assim, cabe ressaltar a importância na vigilância permanente dessas doenças infecciosas, transmissíveis por transfusão, e futuros agentes infecciosos e transmissíveis que possam surgir nas próximas décadas, e que o entendimento de suas características e sua relação com o ambiente ajude no seu controle, para que o seu impacto negativo possa ser minimizado por ações de controle e prevenção.

Mesmo que estas doenças não ocorram em surtos epidêmicos, o reconhecimento de seu impacto na saúde pública é de extrema importância, para que as autoridades sanitárias e de outras áreas da saúde possam trabalhar em conjunto na prevenção destas e outras doenças transmissíveis. No estado do Acre, considerando o risco residual estimado para HBV de 53,9 para cada 1.000.000 de doações de sangue, e sendo que ocorrem em média 8.400 doações ao ano, pode-se estimar que a cada 10 anos, de 4 a 5 dessas doações realizadas serão potencialmente transmissoras de HBV. De forma análoga, a transmissão por transfusão do HCV, cujo risco residual foi 4 vezes maior que o do HBV, ocorreria em 16 a 20 destas mesmas doações realizadas em 10 anos. É importante entender e assumir que a transfusão de sangue e seus componentes é uma forma de transmissão dessas doenças, o que pode contribuir para sua disseminação com consequente contribuição para o aumento de casos

novos no estado do Acre, desta forma o uso racional da transfusão de sangue e seus componentes e medidas alternativas à transfusão de sangue, devem ser consideradas, limitando sua utilização para situações realmente necessárias, situação em que a não transfusão pode aumentar o risco de óbito imediato, pode contribuir para minimizar o impacto de uma possível transmissão dessas doenças no estado.

Como se pode observar no presente estudo, a frequência da positividade sorológica diminui de forma importante nos doadores de repetição, quando comparado com aqueles de primeira vez. Sendo assim, a fidelização dos doadores de sangue, pode aumentar a proporcionalidade de doadores de repetição e conseqüentemente diminuir o risco residual de transmissão de hepatites virais no Acre, devendo ser parte de política pública dos gestores que controlam as atividades hemoterápicas no estado.

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O programa de imunização realizado no Acre, mesmo restrito a grupos de risco acrescido e faixas etárias mais jovens, parece ter contribuído para que o risco residual não fosse maior. A revisão de artigo para esta tese, que estudou a tendência temporal da HBV e HCV, no estado do Acre, no período de 2001 e 2013, demonstrou que apesar da contribuição da vacinação para a desaceleração da incidência da hepatite B, ela foi temporária, e com tendência a crescimento ao final do estudo. Além disto, a vacinação não protegeu para a evolução da HCV, tendo uma tendência a crescimento constante no estado do Acre, principalmente no interior. Em decorrência desta tendência a aumento da incidência de casos de HBV e HCV, o presente estudo identificou um alto risco residual para as hepatites virais B e C no estado do Acre, sendo maior do que países desenvolvidos, demonstrando que a hepatite viral ainda continua sendo um fator de risco para a nossa população, refletindo na segurança transfusional relacionado a estas doenças. Este estudo serve de alerta para que as autoridades sanitárias do estado, as reconheçam como um problema de saúde pública, pois desta forma poderá desenvolver esforços para que sejam realizadas medidas de controle e prevenção de transmissão evitando o surgimento de novos casos.

REFERÊNCIAS

- AACH, R.D.; STEVENS, C.E; HOLLINGER, F.B. et al. **Hepatitis C virus infection in post-transfusion hepatitis-an analysis with first- and second-generation assays.** New England Journal of Medicine, v. 325, n. 19, p. 1325-1329, nov. 1991.
- AACH, R.D.; SZMUNESS, W.; MOSLEY, J.W. et al. **Serum alanine aminotransferase of donor in relation to the risk of non-A, non-B hepatitis in recipients.** New England Journal of Medicine, v. 304, n. 17, p. 989-994, abr. 1981.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Marco Conceitual e Operacional de Hemovigilância: Guia para a Hemovigilância no Brasil.** Brasília: ANVISA, 2015.
- ALTER, H.J. **Posttransfusion Hepatitis: clinical features, risk and donor testing.** Progress in Clinical and Biological Research, v. 182, p. 47-61, 1985.
- ALTER, H.J.; PURCELL, R.H.; HOLLAND, P.V. et al. **Donor transaminase and recipient hepatitis. Impact on blood transfusion services.** Journal of the American Medical Association, v. 246, n. 6, p. 630-634, ago. 1981.
- AQUINO, J.A.; PEGADO, K.A.; BARROS, L.P. et al. **Soroprevalência de infecções por vírus da hepatite B e vírus da hepatite C em indivíduos do estado do Pará.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 41, n. 4, p. 334-337, 2008.
- BEENSON, P.B. **Jaundice occurring one to four months after transfusion of blood or plasma. Report of seven cases.** The Journal of the American Medical Association, v. 121, n. 17, p. 1332-1334, 1943.
- BLOCH O. **Loss of virulence of Treponema Pallidum in citrated blood under conditions obtaining in Blood Banks.** Bulletin John Hopkins Hospital, v. 68, p. 268-278, mar. 1941.
- BLUMBERG, B.S.; ALTER, H.J.; VISNICH S. **A “new” antigen in leukemic sera.** The Journal of the American Medical Association, v. 191, p. 541-546, fev. 1965.
- BLUMBERG, B.S.; SUTNICK, A.I.; LONDON W.T. **Australia antigen and hepatitis.** Journal of the American Medical Association, v. 207, n. 10, p. 1895-1896, mar. 1969.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Caderno de informação. Sangue e hemoderivados: rede física, produção, gastos públicos com hemoterapia e consumo de hemoderivados.** Série G. Estatística e Informação em Saúde. Brasília: MS, 2007. 148 p.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Caderno de informação. Sangue e hemoderivados: produção hemoterápica.** Sistema Único de Saúde (serviços públicos e privados contratados). Serviços privados não contratados pelo SUS. 4. ed. Brasília: MS, 2011.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Caderno de informação. Sangue e hemoderivados.** 7. ed. Brasília: MS, 2014. 158 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Implantação e rotina dos testes de ácidos nucleicos (NAT) em serviços de hemoterapia. Manual operacional.** Brasília: MS, 2013. 80 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual técnico para investigação da transmissão de doenças pelo sangue.** Série A. Normas e Manuais Técnicos. Brasília: MS, 2004. 108 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Material instrucional para capacitação em vigilância epidemiológica das hepatites virais.** Brasília: MS, 2008. 116 p.

BRASIL. Governo do Brasil. **Ministério da Saúde apoia campanha de doação de sangue em São Paulo.** 29 jul.2014. Disponível em: <<http://www.brasil.gov.br/saude/2013/10/ministerio-da-saude-apoia-campanha-de-doacao-de-sangue-em-sao-paulo>>. Acesso em: 2 jun. 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Resolução RDC n. 158, de 04 de fevereiro de 2016.** Redefine o regulamento técnico de procedimentos hemoterápicos. Diário Oficial da União, Brasília, n. 25, de 05 fev. 2016. Seção I, p. 37.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Resolução RDC n. 34, de 11 de junho de 2014.** Dispõe sobre as boas práticas no ciclo do sangue. Diário Oficial da União, Brasília, n. 113, de 16 jun. 2014. Seção I, p. 50-67.

BUSCH, M.P.; EBLE, B.E.; KHAYAN-BASHI, H. et al. **Evaluation of screened blood donations for human immunodeficiency virus type I by culture and DNA amplification of pooled cells.** New England Journal of Medicine, v. 325, n. 1, p. 1-5, jul. 1991.

BUSCH, M.P.; RAWAL, B.D.; WATENABE, K. **HIV incidence in first time vs. repeat blood donors.** Transfusion, v. 38, sup. 80, 1998.

CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **Viral Hepatitis. Incidence per 100,000 population of acute, symptomatic hepatitis A by state/area and year. United States, 1996-2008.** 25 jun. 2010. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/hepatitis/statistics/2008surveillance/table1b.htm>>. Acesso em: 06 ago. 2017.

CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **Hepatitis Surveillance Report cases of hepatitis A, nationally and by state or jurisdiction. United States, 2011-2015.** 19 jun. 2017. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/hepatitis/statistics/2015surveillance/index.htm>>. Acessado em: 06 go. 2017.

CENTER FOR INFECTIOUS DISEASES(CDC). **Epidemiologic notes and reports possible transfusion-Associated Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS). California.** Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR), v. 31, n. 48, p. 652-654, dez. 1982.

CENTER FOR INFECTIOUS DISEASES (CDC). **Recommendations for Prevention and Control of Hepatitis C Virus (HCV) Infection and HCV. Related Chronic Disease.** Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR), Recommendation and Reports, v. 47, RR 19, p. 1-39, out. 1998.

CHIAVETTA, J.; ESCOBAR, M.; NEWMAN, A. et al. **Incidence and estimated rates of residual risk for HIV, hepatitis C, hepatitis B and human T-cell lymphotropic viruses in**

blood donors in Canada, 1990–2000. Canadian Medical Association Journal, v. 169, n. 8, p. 767-773, out. 2003.

CHOO, Q.L.; KUO, G.; WEINER, A.J. et al. **Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome.** Science, v. 244, n. 4902, p. 359-362, abr. 1989.

COSTA, A.S.L.; BRASILIENSE, D.M. **HIV seroconversion in blood donors from the coordinating blood bank in the State of Para.** Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, v. 33, n. 5, p. 342-346, 2011.

COX, A.L.; NETSKI, D.M.; MOBRUGER, T. et al. **Prospective evaluation of community-acquired acute-phase hepatitis C virus infection.** Clinical Infectious Disease, v. 40, n. 7, p. 951-958, abr. 2005.

DANE, D.S.; CAMERON, C.H.; BRIGGS, M. **Virus-like particles in serum of patients with Australia-antigen associated hepatitis.** Lancet, v. 1, n. 7649, p. 695-698, abr. 1970.

DI COLLI, L.; SILVEIRA, T.G.V.; BERTOLINI D.A. **Prevalência da hepatite B em doadores de sangue do Núcleo de Hemoterapia de Apucarana (Hemepar), estado do Paraná, Brasil.** Acta Scientiarum, v. 21, n. 2, p. 363-368, 1999.

DODD, R.Y.; ORTON, S.L. et al. **Viral marker rates among blood donors before and after the terrorist attacks on the United States on September 11, 2001.** Transfusion, v. 42, n. 9, p. 1240-1241, set. 2002.

DODD, R.Y.; NOTARI, E.P. 4TH; STRAMER, S. L. **Current prevalence and incidence of infectious disease markers and estimated window-period risk in the American Red Cross blood donor population.** Transfusion, v. 42, n. 8, p. 975-979, ago. 2002.

FUJIMOTO, D.E; FREIRE, C. **Temporal trend of the incidence of viral hepatitis B and C in the state of Acre, Brazil, from 2001 to 2013.**

FULFORD, K.W.M.; DANE, D.S.; CATTERAL, R.D. et al. **Australia antigen and antibody among patients attending a clinic for sexually transmitted diseases.** The Lancet, v. 301, n. 7818, p. 1470-1473, jun. 1973.

GARCIA, F.B; GOMIDE, G.P.M.; PEREIRA, G.A et al. **Importância dos testes sorológicos de triagem e confirmatórios na detecção de doadores de sangue infectados pelo vírus da hepatite C.** Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, v. 30, n. , 3, p. 218-222, 2008.

GLYNN, S.A.; BUSCH, M.P.; SCHREIBER, G.B. **Effect of a national disaster on blood supply and safety: the September 11 experience.** Journal of the American Medical Association, v. 289, n. 17, p. 2246-2253, 2003.

GLYNN, S.; KLEINMAN, S.H.; SCHREIBER, G.B. et al. **Trends in incidence and prevalence of major transfusiontransmissible viral infections in US blood donors, 1991 to 1996. Retrovirus Epidemiology Donor Study.** Journal of the American Medical Association, v. 284, n. 2, p. 229-235, jul. 2000.

GOH, K.T.; DING, J.L.; MONTEIRO, E.H. et al. **Hepatitis B infection in house holds of acute cases.** Journal of Epidemiology & Community Health, v. 39, n. 2, p. 123-128, jun. 1985.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Censo Demográfico 2010.** Índice. Disponível em: <ftp://ftp.ibge.gov.br/Censos/Censo_Demografico_2010/>. Acesso em: 04 ago. 2017.

KABINDA, J.M.; BULABULA, A.; DONNEN, P. et al. **Residual Risk of Transmission of HIV and Hepatitis B and C by Blood Transfusion in Bukavu in the Democratic Republic of Congo.** Open Journal of Epidemiology, v. 4, p. 157-163, 2014.

KIM, M.J.; PARK, Q.; MIN, H.K. et al. **Residual risk of transfusion-transmitted infection with human immunodeficiency virus, hepatitis C virus, and hepatitis B virus in Korea from 2000 through 2010.** BioMed Central Infectious Disease, v. 12, n. 160, jul. 2012.

KLEINMAN, S.H.; NILAND, J.C.; AZEN, S.P. et al. **Prevalence fo antibodies to human immunodeficiency virus type I among blood donors prior to testing: The Transfusion Safety Study/NHLBI donor repository.** Transfusion, v. 29, n. 7, p. 572-580, set. 1989.

KLEINMAN, S.K.; BUSCH, M.P. **The risks of transfusion-transmitted infection: direct estimation and mathematical modelling.** Baillière's Best Practice& Research Clinical Haematology, v. 13, n. 4, p. 631-649, dez. 2000.

KOCH, C.; ARAUJO, 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 Médica Portuguesa, v. 16, n. 4, p. 371-376, jul-ago 2013.

KUNIN, C.M. **Serum Hepatitis from whole blood: incidence and relation to source of blood.** The American Journal of the Medical Sciences, v. 237, n. 3, p. 293-303, mar. 1959.

LAZZARINI, F.A.S.; ANDRADE, D.; ROSSI, L.A. et al. **Incidência de soroconversão para o vírus da hepatite c após a implementação de programa de prevenção e controle em unidade de hemodiálise.** Revista Latino-Americana de Enfermagem, v. 8, n. 5, p. 7-12, 2000.

LEIBY, D.A.; READ, E.J.; LENES, B.A. et al. **Seroepidemiology of Trypanosoma cruzi , Etiologic Agent of Chagas' Disease, in US Blood Donors.** The Journal of Infectious Diseases, v. 176, n. 4, p. 1047-1052, out. 1997.

LEITE, N.C.; NOGUEIRA, C.M.; COELHO, H.S.M. et al. **Prevalência do anticorpo contra hepatite C (anti VHC) em doadores de sangue no Rio de Janeiro, Brasil: sua relação com ALT e Anti-HBc.** Arquivos de Gastroenterologia, v. 29, n. 1, p. 5-11, jan-mar. 1992.

LOBATO, C.; TAVARES-NETO, J.; RIOS-LEITE, M. et al. **Intrafamilial prevalence of hepatitis B vírus in Western Brazilian Amazon region: epidemiologic and biomolecular study.** Journal of Gastroenterology and Hepatology, v.21, n. 5, p. 863-868, maio 2006.

LOPES, M.S.S.N; PROIETTI, A.B.F.C. **HTLV-1/2 transfusional e hemovigilância: a contribuição dos estudos de look-back.** Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, v. 30, n. 3, p. 229-240, 2008.

LURMAN, A. **Eine icterus epidemic.** Berlin Klinisch Wochenschr, v. 22, p. 20-23, 1885.

MIMMS, L.T; MOSLEY, J.W.; HOLLINGER, F.B. et al. **Effect of concurrent acute infection with hepatitis C virus on acute hepatitis B virus infection.** British Medical Journal, v. 307, n. 6912, p. 1095-1097, out. 1993.

MARTINS, S.C.C.; CALDAS, A.J.M.; FONSECA, L.M.B. et al. **Marcadores do vírus da hepatite B (HBV) em candidatos à doação de sangue no estado do Maranhão.** Revista Pesquisa em Saúde, v. 11, n. 3, p. 30-34, set-dez. 2010.

McDOUGAL, J.S.; JAFFE, H.W.; CABRIDILLA, C.D. et al. **Screening tests for blood donors presumed to have transmitted the Acquired Immunodeficiency Syndrome.** Blood, v. 65, n. 3, p. 772-775, mar. 1985.

MEDEIROS, A.N.; MAPELLI, L.P.; ISER, B.P.M. et al. **Novos critérios para doações de sangue no Brasil: impacto no perfil dos doadores e na quantidade de doações realizadas em uma unidade de coleta de Santa Catarina.** Revista da Associação Médica do Rio Grande do Sul (AMRIGS), v. 60, n. 3, p. 173-177, jul-set. 2016.

MINUK, G.; UHANOVA, J. **Chronic hepatitis B infection in Canada.** The Canadian Journal of Infectious Diseases, v. 12, n. 6, p. 351-356, 2001.

MOTTA, K. Captação e triagem clínica de doadores de sangue. IN: COVAS D.T., LANGHI JR D.M., BORDIN J.O. **Hemoterapia: fundamentos e prática.** São Paulo: Ateneu, 2007.

MULLIS, K.B.; ERLICH, H.A.; ARNHEIM, N. et al. **Process for amplifying, detecting and/or-cloning nucleic acid sequences.** Cetrus Corporation, appl n. 828.144. United States Patent n. 4.683.195, de 28 jul. 1987.

NASCIMENTO, C.N.; MAYAUD, P.; SABINO, E.C. et al. **Prevalence of hepatitis b and c serological markers among first-time blood donors in Brazil: a Multi-Center Serosurvey.** Journal of Medical Virology, v. 80, n. 1, p. 53-57, jan. 2008.

NELSON, K.E.; DONAHUE H.G.; MUÑOZ A. et al. **Transmission of retroviruses from seronegative donors by transfusion during cardiac surgery. A multicenter study of HIV-1 and HTLV-I/II infections.** Annals of Internal Medicine, v. 117, n. 7, p. 554-559, out. 1992.

NIERDERHAUSER, C.; SCHNEIDER, P.; FOPP, M. et al. **Incidence of viral markers and evaluation of the estimated risk in the Swiss blood donor population from 1996 to 2003.** Euro Surveillance, v. 10, n. 2, p. 14-16, fev. 2005.

OLIVEIRA L.C.O.; COZAC, A.P.C.N.C. **Reações Transfusionais: Diagnóstico e Tratamento.** Simpósio Urgências e Emergências Hematológicas. Capítulo II. Medicina, v. 36, p. 431-438, abr-dez. 2003.

ORGANESJAN, P.; SALKIND, E.; KUDDSJAVCEVA, V. **Zur Prophylaxe einer Syphilisinfektion bei der Bluttransfusion.** Zentralblattf, v. 37, p. 2144-2199, 1934.

OWNBY, H.E.; KORELITZ, J.J.; BUSCH, M.P. et al. **Loss of volunteer blood donors because of unconfirmed enzyme immunoassay screening results.** Transfusion, v. 37, n. 2, p. 199-205, fev. 1997.

PARANÁ, R.; VITVITSKI, L.; PEREIRA, J.E. **Hepatotropic viruses in the Brazilian Amazon: a health threat.** The Brazilian Journal of Infectious Diseases, v. 12, n. 3, p. 253-256, jun. 2008.

PATAVINO, G.M. **Impacto do número de parceiros sexuais na triagem clínica de doadores de sangue, características demográficas e marcadores sorológicos para doenças transmissíveis por transfusão.** Tese (Doutorado). Universidade de São Paulo, p. 75-76, 2012.

PEREIRA, L.M.C.M. **Perfil Epidemiológico dos doadores de sangue da Fundação Hemopa em Belém-Pará, infectados pelo vírus da imunodeficiência humana.** Dissertação (Mestrado em Biologia e Agentes Parasitários). Universidade Federal do Pará, p. 11-85, 2009.

PIGNATTI, M.G. **Saúde e ambiente: as doenças emergentes no Brasil.** Ambiente & Sociedad, v. 7, n. 1, p.133-147, 2004.

PILLONEL, J.L.S.; LAPERCHE, S.; Etablissement Français du Sang. **Trends in risk of transfusion-transmitted viral infections (HIV, HCV, HBV) in France between 1992 and 2003 and impact of nucleic acid testing (NAT).** Euro Surveillance, v. 10, n. 2, p. 5-8, fev. 2005.

PRINCE, A.M.; GRADY, G.F.; HAZZI, C. et al. **Long-incubation pos-transfusion hepatitis without serological evidence of exposure to hepatitis B virus.** Lancet, v. 304, n. 7875, p. 241-246, ago. 1974.

QUER J.; ESTEBAN-MUR, J.I. **Epidemiology and Prevention.** In: THOMAS, H.C.; LOK A.S.F., LOCARNINI, S.A. et al. (eds.). Viral Hepatitis. Oxford: John Wiley & Sons Ltd: 2013.

REGAN, F.A.M.; HEWITT, P.; BARBARA, J.A.J. et al. **Prospective investigations of transfusion transmitted infection in recipients of over 20.000 units of blood.** British Medical Journal, v. 320, n. 7232, p. 403-406, fev. 2000.

SALLES, N.A.; SABINO, E.C.; BARRETO, C.C. et al. **Descarte de bolsas de sangue e prevalência de doenças infecciosas em doadores de sangue da Fundação Pró-Sangue/Hemocentro de São Paulo.** Revista Panamericana de Salud Pública, v. 13, p. 111-116, 2003.

SHAHSHAHANI, H. J. **Why don't women volunteer to give blood? A study of knowledge, attitude and practice of women about blood donation, Yazd, Iran, 2005.** Transfusion Medicine, v. 17, n. 6, p. 451-454, dez. 2007.

SCHREIBER, G.B.; BUSCH, M.P.; KLEINMAN, S.H. et al. **The risk of transfusion-transmitted viral infections. The retrovirus Epidemiology Donor Study.** New England Journal of Medicine, v. 334, n. 28, p. 1685-1690, jun. 1996.

TAN, S.Y.; GRAHAM, C. **Karl Landsteiner (1868-1943): Originator of ABO blood classification.** Singapore Medical Journal, v. 54, n. 5, p. 243-244, maio 2013.

SOLDAN, K.; DAVISON, K.; DOW, B. **Estimates of the frequency of HBV, HCV, and HIV infectious donations entering the blood supply in the United Kingdom, 1996 to 2003.** Euro Surveillance, v. 10, n. 2, p. 17-19, 2005.

SOLDAN, K.; BARBARA, J.A.; RAMSAY, M.E. et al. **Estimation of the risk of hepatitis B virus, hepatitis C virus and human immunodeficiency virus infectious donations entering the blood supply in England, 1993-2001.** Vox Sanguinis, v. 84, n. 4, p. 274-286, maio 2003.

STEIGMAN, F.; HYMAN, S.; GOLDBLOOM, R. **Infectious hepatitis (homologous serum type) in drug addicts.** Gastroenterology, v. 15, n. 4, p. 642-646, ago. 1950.

SULLIVAN, P. **Developing an administrative plan for transfusion medicine: a global perspective.** Transfusion, v. 45, sup.4, p. 224S-40S, out. 2005.

TOBLER, L.H.; BUSCH, M.P. **History of post transfusion hepatitis.** Clinical Chemistry, v.43, n. 8, p. 1487-1493, ago. 1997.

TORRES, K.L.; MALHEIRO, A.; TATENO, A. et al. **Hepatitis C Virus in Blood Donors, Brazil.** Emerging Infectious Diseases, v. 15, n. 4, p. 676-678, abr. 2009.

TOSTI, M.E.; SOLINAS, S.; PRATI, D. et al. **An estimate of the current risk of transmitting blood-borne infections through blood transfusion in Italy.** British Journal of Haematology, v. 117, n. 1, p. 215-219, abr. 2002.

VALENTE, V.B.; COVAS, D.T.; PASSOS, A.D.C. **Marcadores sorológicos das hepatites B e C em doadores de sangue do Hemocentro de Ribeirão Preto, SP.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 38, n. 6, p. 488-492, nov-dez. 2005.

VIANA, S.; PARANÁ, R.; MOREIRA, R.C. et al. **High Prevalence of hepatitis B vírus and hepatitis D vírus in the western Brazilian Amazon.** The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, v.73, n. 4, p. 808-814, out. 2005.

VIANA, G.M.C; RABELO, E.M.F.; COSTA, M.H.A. et al. **Marcadores sorológicos de hepatites B e C em doadores de sangue no estado do Maranhão, Brasil.** Revista Panamericana de Infectologia, v. 11, n. 2, p. 20-24, 2009.

WALSH, J. H.; PURCELL, R.H.; MORROW, A.G. **Post transfusion hepatitis after open heart operations. Incidence after the administration of blood from comercial and volunteer donor populations.** Journal of the American Medical Association, v. 211, n. 2, p. 261-265, 1970.

WILL, R.G.; KIMBERLIN, R.H. **Creutzfeldt-jakob disease and the risk from blood or blood products**. Vox Sanguinis, v. 75, n. 3, p. 178-180, 1998.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). World Health Organization & International Federation of Red Cross and Red Crescent Societies, Blood Transfusion Safety, Department of Essential Health Technologies. **Towards 100% voluntary blood donation: a Global Framework for Action**. Geneva: WHO, 2010. 123 p.

ZOU, S.; STRAMER, S.L.; DODD, R.Y. **Donor testing and risk: current prevalence, incidence, and residual risk of transfusiontransmissible agents in US allogeneic donations**. Transfusion Medical Review, v. 26, n. 2, p. 119–128, abr. 2012.

ZUCK, T.F.; THOMSON, R.A.; SCHREIBER, G.B. et al. **The Retrovirus Epidemiology Donor Study (REDS): rationale and methods**. Transfusion, v. 35, n. 11, p. 944-951, nov-dez. 1995.

APÊNDICE

TEMPORAL TREND OF THE INCIDENCE OF VIRAL HEPATITIS B AND C IN THE STATE OF ACRE, BRAZIL, FROM 2001 TO 2013 (ainda não publicado)

Temporal trend in HBV and HCV incidence

Denys Eiti Fujimoto¹, Rosalina Jorge Koifman², Carmen Freire^{2,3}

¹Medicine Course/Center for Health and Sport Sciences/Acre Federal University (UFAC-Universidade Federal do Acre)

²National School of Public Health/Oswaldo Cruz Foundation (Escola Nacional de Saúde Pública/Fundação Oswaldo Cruz-FIOCRUZ)

³Biomedical Research Institute of Granada (ibs.GRANADA), Spain.

Corresponding author

Denys Eiti Fujimoto

Medicine Course/Center for Health and Sport Sciences/Acre Federal University (UFAC). BR 364, KM 04, s/n – Distrito Industrial, Rio Branco/AC. CEP: 69.920-900, telephone: +5568 3901-2692/3901-2590, denys.fujimoto@hotmail.com

Acknowledgments

Thanks to the Division of Immunization and Cold Network of the Department of Health of Acre, for the support of data information on vaccination coverage

Financial support

This work was partially supported by the Brazilian National Research Council (CNPq) and the CAPES (“Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior”). Denys Fujimoto had a CAPES predoctoral grant and Carmen Freire had a “JovensTalentos” grant from the CAPES/CNPq (Science Without Borders Program, grant number A022_2013).

Abstract

Introduction: Hepatitis B (HBV) and C (HCV) are viral diseases that affect liver cells, leading to acute and chronic clinical courses. The Northern Region of Brazil has a high incidence rate of viral hepatitis. Studying the temporal trend of these diseases in this Region will allow assessing the effects of control measures and identifying possible factors affecting their temporal pattern. **Methods:** This is a time-series study assessing the temporal trend of viral HBV and HCV incidence in the state of Acre, North Brazil, between 2001 and 2013. Data on notified cases were obtained through the Disease Notification System (SINAN WEB) of the Department of Informatics of the Unified Health System (DATASUS). Standardized incidence rates per 100,000 inhabitants/year were obtained. The temporal trend was assessed using polynomial regression. **Results:** For HBV, 2,864 (47.6%) cases were identified in men, and 3,153 (52.4%) cases in women. There were 1,392 (63.9%) and 785 (36.1%) HCV cases amongst men and women, respectively. A constant increasing trend was observed for HBV incidence, except for women from the capital city of Acre. For HCV, only women in the inland areas of the state exhibited a linear and constant increasing trend. **Conclusion:** HBV and HCV exhibited an increasing trend over the study period, particularly in the inland areas of the state, leading to increased morbidity and mortality. Thus, improving vaccination coverage is necessary.

1. Introduction

Hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) are the main cause of chronic viral hepatitis all over the world and the parenteral route and contact with blood and body fluids are the main mode of transmission². Patients who receive blood transfusions and their components, injection drug users, and individuals who are in contact with sharp materials such as tattoo artists and manicurists are high risk groups to acquire these viral agents².

The World Health Organization classifies, in 2015, the endemicity of HBV into four categories of prevalence based on the serological marker HBV surface antigen (HBsAg): low (<2%), low intermediate (2 to 4%), high intermediate (5 to 7%) and high ($\geq 8\%$)³. In this regard, at this time, Brazil was considered a low-risk country for both adults and children. Worldwide, an estimated 2 billion people are or were infected with HBV, and approximately 250 million people are chronic HBV carriers³.

The worldwide trend of HBV incidence is decreasing, particularly in countries where vaccination has been implemented. For example, from 2008 to 2012 in the United States, there was a subsequent reduction of 28% in HBV cases and an annual rate of 0.9 cases per 100,000 inhabitants⁴. From 2005 to 2009 in Brazil, the prevalence of HBV and HCV in 10- to 69-year-olds was 7.4% and 1.38%, respectively⁵. According to the Brazilian Ministry of Health, the rate of HCV detection in the country increased progressively from 1999 (0.1/100,000 inhabitants) to 2010 (5.5/100,000 inhabitants) and is higher in the South and Southeast regions. In turn, the incidence of HBV increased progressively until 2005, when a decrease in the South and Southeast, an oscillation in the magnitude of incidence in the North and Centre-West and stabilization in the Northeast Region were observed⁵. Regarding mortality, from 2000 to 2009, 5,441 deaths from HBV were reported in Brazil, with an annual crude mortality rate between 0.3 and 0.4 per 100,000 inhabitants; this rate was greater in the North Region, with 0.9 deaths per 100,000 inhabitants⁶. Moreover, in a study in the inland areas of the state of Maranhão that used serological assays, an HCV prevalence of 5.76% and an HBV prevalence of 40.74% based on the HBV core antigen (anti-HBc) was reported in 243 volunteers aged between 1 and 87 years, none of whom were injectable drug users⁷. This study also identified an HBV prevalence of 2.88% based on the HbsAg test, and only 1 case was concomitantly infected with HCV and HBV⁷.

The state of Acre, located in the North Region of Brazil, has historically high to intermediate rates of viral hepatitis cases. For example, a study published in 2001 reported an HBsAg prevalence of 5.2% in the riverine population of the Acre and Purus rivers⁸. Another

study conducted from February to July 2002, covering more than half of the cities in Acre, reported 3.3% positivity for HBsAg and a low-intermediate prevalence of anti-HBc (from 45.3 to 89.7%) in the general population⁹. Additionally, the prevalence of HCV was 5.9% in candidates for blood donation in the state in a study published in 2004¹⁰. These data have continually concerned health authorities who sought control measures. One of these measures was a mass vaccination campaign in 1992, which may have contributed to a decrease in new cases in subsequent years. In this context, the aim of this study was to evaluate the temporal trend in HBV and HCV incidence in the state of Acre between 2001 and 2013, a period for which data on notified cases are available.

2. Methods

This is a time-series study investigating the temporal trends in HBV and HCV incidence rates in the state of Acre from 2001 to 2013. Acre comprises 22 municipalities including the capital, Rio Branco, which in the last census (2010) represented 45.8% of the state population¹¹. Trend in incidence rates were explored according to gender and age groups, for the state as a whole, and for the capital Rio Branco and cities in the inland areas separately.

2.1. Data collection

The number of notified and confirmed cases of HBV and HCV over the studied period for all age groups of both genders was obtained through the online National Disease Notification System (Sistema de Notificação de Agravos-SINAN WEB) of the Department of Informatics of the Unified Health System (Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde-DATASUS)¹³. An online survey was conducted in the SINAN WEB database, from which confirmed cases of HBV and HCV in the state as a whole and in its municipalities were selected and stratified by gender, year of notification, and age group. Age was categorized according to DATASUS stratification, *i.e.*: 0-9, 10-19, 20-39, 40-59, 60-69, ≥ 70 years. The 60-69 years and the 70 years and older age groups were grouped together due to the small number of cases in each group. Until 2007, these data were recorded in the system through printed forms that were completed in the health units; in 2007, the SINAN WEB was adopted as the online data collection system. Thus, there are two distinct databases available, one from 2001 to 2006, and one from 2007 to the present, so that data were collected separately and subsequently grouped into a single record¹³.

Following the criteria of the Brazilian Ministry of Health, confirmed cases of HBV were individuals who met the conditions of a suspected case and presented one or more reactive serological markers (HBsAg, HBeAg or anti-HBc IgM) or a positive result in molecular diagnosis for HBV¹⁴. For HCV, confirmed cases were individuals who met the conditions of a suspected case and were anti-HCV reactive and HCV-RNA detectable¹⁴.

Population data by age group and gender from 2001 to 2012 were obtained from DATASUS. This online database shares data obtained from the 1980, 1991, 2000 and 2010 censuses and estimated data from the inter-census years for the period from 1981 to 2012¹⁵. For 2013, no population data were available by age group and thus, for this year, values stratified by age group and gender were estimated for the capital and inland areas of the state based on information available for Acre¹⁶. In the present study, the following age strata were considered for rate standardization: 0 to 14 years, 15 to 64 years and 65 years and older.

2.2. Calculation of incidence rates

Annual crude HBV and HCV incidence rates were calculated for the male and female populations and per age group. These values were obtained from the absolute number of new notified and confirmed cases of HBV and HCV (codes B16.0, B16.1, B16.2, B16.9, B17.1 and B18.2, according to CID-10¹⁷) in the state, both in the capital and inland areas, for each year of the study period, divided by the target population in the respective years and multiplied by 100,000. Crude rates were standardized by the direct method, using the 2007 population of the North Region of Brazil as the reference.

2.3. Statistical analysis

Temporal trends in incidence rates were explored using the polynomial regression method. Standardized incidence rates were included in the models as the dependent variable (Y), and the year centred at 2007 as the independent variable (X). Data were first analysed using a simple regression model ($Y = \beta_0 + \beta_1 X$) and then using second ($Y = \beta_0 + \beta_1 X + \beta_2 X^2$) and third ($Y = \beta_0 + \beta_1 X + \beta_2 X^2 + \beta_3 X^3$) degree models.

The best model was selected based on the statistical significance of the model and of the regression coefficients (β) and the determination coefficient (R^2), considering those with the highest values. When two models exhibited similar results, the lowest-order model was selected. A significance level of 0.05 was considered in all analyses.

3. Results

In the thirteen-year period between 2001 and 2013, there were 2,864 (47.6%) notified HBV cases in the male population of the state of Acre, being 46.8% of those cases residents of the capital Rio Branco, and 3,153 cases (52.4%) in the female population, being 49.3% of those cases residents of the capital. In this period, there were 1,392 (63.9%) HCV cases in the male population of the state (85.3% in Rio Branco) and 785 (36.1%) cases in the female population (81.1% in Rio Branco).

Tables 1 and 2 show the annual standardized incidence rates by age for HBV and HCV in men and women. The HBV incidence rate in the male population in Rio Branco ranged from 35.54 cases/100,000 inhabitants in 2005 to 122.51 cases/100,000 inhabitants in 2013, whereas in the female population it ranged from 38.63/100,000 in 2004 to 119.23/100,000 inhabitants in 2013 (Table 1). In the inland areas of the state, the incidence rate ranged from 27.68 to 101.04/100,000 inhabitants for men and from 21.49 to 95.55/100,000 inhabitants for women; in inland areas, 2002 had the lowest incidence rates for HBV, respectively. In the state as a whole, the highest rates occurred in 2013 (101.18/100,000 inhabitants in men and 103.50/100,000 inhabitants in women), as observed in the capital. In most years, the estimated incidence rates were higher in the female population.

The incidence rate of HCV in the male population of the capital ranged from 52.21 (2007) to 405.75 (2013)/100,000 inhabitants, whereas it ranged from 33.81 (2007) to 187.21 (2013)/100,000 inhabitants in the female population (Table 2). In inland areas, the incidence of HCV ranged from 0.54 (2001) to 8.89 (2009)/100,000 inhabitants in men and from 0.58 (2001) to 39.81 (2013)/100,000 inhabitants in women. In the state as a whole, the highest rates were observed in 2013 and the lowest in 2007. Similar to HBV, the year with the highest HCV incidence rate following 2013 was 2009, in both the capital and inland areas. Except for 2011 and 2012 in inland areas of the state, the HCV incidence rates were higher in men.

The temporal trend analysis (Table 3) showed that HBV exhibited a constant increasing trend over the study period, for the state as a whole and in the capital and inland areas, for both genders, with the exception of women in the capital. The linear model had the highest explanatory power, except to age group under 9 years old, where the tendency was decrease, and 10-19 years old group in Rio Branco with no tendency (Table 3, Figure 1). In addition, a pronounced increase was observed in the inland areas, particularly in the female

population ($R^2=74.2\%$, $p\text{-value}<0.001$). Regarding HBV in women in Rio Branco, the incidence rates did not show a significant temporal trend (Table 3).

For HCV, a temporal trend was not found in the capital or in the state as a whole (Table 3). In inland areas of the state, there was an increasing and constant trend in the HCV incidence, both for men ($R^2=43.7\%$) and women ($R^2=31.8\%$) (Table 3).

When the analysis was stratified by age it was observed that the HBV incidence was considerably higher in the >9 years age groups (Table 3). This difference was more pronounced in Rio Branco in the >19 years age groups. Regarding temporal trend, an increasing trend in HBV incidence was noted in inland areas and Rio Branco from 2009 in population aged 20 years and older. For HCV, no significant trend was observed over the study period, while a peak in HCV incidence was noted in 2009 e 2013 as observed for HBV.

4. Discussion

The present study showed a constant increase in the incidence of HBV in Rio Branco - with this trend being reflected in the state of Acre as a whole - and of HCV in interior cities, during 2001-2013. The pattern observed for HBV is similar to that described in a study conducted with over 150,000 cases notified in Brazil from 1997 to 2010 showing a constant increasing trend in HBV incidence, with an annual percentage variation of 5.96% (95% CI=3.3-8.7%)¹⁸. However, in a study conducted in the state of Santa Catarina in the Southern Region of the country, two distinct trends were observed amongst 9,421 HBV cases identified by the Ministry of Health from 2002 to 2009: an annual increase in incidence of 5.9% (95% CI=3.6–8.3%) was observed between 2002 and 2006, followed by an annual decreasing trend of 6.4% (95% CI =3.1–9.7%)¹⁹. Additionally, in contrast to our findings, another study in Santa Catarina found a reduction from 10.85% to 1.75% in HBV incidence, mainly in the age group 0-14 years, in which vaccination coverage, which began in 1994, was high¹². These studies reveal that in Brazil, the temporal trend in HBV incidence varies from state to state, depending on the region being considered.

Regarding international data, a study conducted in Poland also showed an increase in the incidence of chronic HBV during 2005-2012, particularly in men (from 0.79 to 4.18/100,000 inhabitants)²⁰. In contrast, a reduction in the prevalence of HBsAg was observed in blood donors in Iran, ranging from 1.79% in 1998 to 0.41% in 2007²¹. Likewise, in a Canadian case-control study with blood donors, HBsAg serological tests showed a reduction in HBV from 141.2/100,000 in 1998 to 61.6/100,000 inhabitants in 2007²². HBV incidence

trend also varies widely between international studies, depending on the country, the study population, and the study period.

One important point raised by some authors regarding the trend in the frequency of HBV cases has been the effect of vaccination implementation and its efficacy, as evidenced in the study performed in American Samoa by Mahoney et al.²³. In this study, children who were not vaccinated showed a relative risk of 1.5 (95% CI: 1.1 to 2.3) of being HBV carriers compared to children who were vaccinated. Similarly, other studies showed a reduction in HBV incidence after vaccination^{24,25}. The protection afforded by the HBV vaccine can last for up to 20 years, even in high-risk countries²⁶. In the United States, a low-risk country, 82% reduction in the incidence of acute HBV was observed a decade later in 2002, after continuous vaccination²⁷, suggesting that good vaccination coverage leads to a reduction in HBV cases. Thus, the observed variation in the HBV incidence temporal trend between Brazilian states and regions may be attributed to differences in the vaccination coverage achieved by each state. Data provided by the Division of Immunization and Cold Chain of the State of Acre Health Department (Divisão de Imunização e Rede de Frio da Secretaria Estadual de Saúde do Acre) on vaccination coverage in the state showed a significant reduction in coverage among 1- to 4-year-olds between 2007 (6.50%) and 2016 (0.28%). In age groups older than 15 years, vaccination coverage was low in 2007 (0.3%), increased between 2010 and 2013 (from 1.1 to 3.59%) and decreased again in 2016 (0.20-0.57%) (MAL Holanda: Personal Communication, 2017). This drop-in vaccination coverage may explain the increasing trend in HBV incidence observed in the present study, with the exception of early age groups, in which the vaccination coverage is guaranteed by the national vaccination program, as revealed by the declining trend in HBV incidence observed over the study period. Despite the role of vaccination against HBV in reducing the number of cases, other aspects should be considered. Although immunization leads to a protective response greater than 90% in adults and 95% in children when 3 or 4 doses are administered, some caution must be taken to achieve good immunogenicity²⁸. Appropriate handling and conservation conditions of immunobiologicals are essential for their protective effect, and the lack of trained human resources to handle them, monitor their storage and transportation temperature, and comply with the guidelines in case of changes in the refrigerator's temperature in the vaccine room can affect the quality of these vaccines, as noted in a study conducted in the state of Minas Gerais²⁹. Thus, obstacles in the handling of vaccines in Acre compared to other Brazilian states may have reduced the efficacy of vaccination and consequently led to an increase in HBV cases.

On the other hand, there are many ways of HBV and HCV transmission, such as sexual behavior, more frequently to HBV; parenteral and by skins and mucosis³⁰. In the city of São Paulo (Southeast Brazil), a study with 100 manicurists working in randomly distributed beauty salons found that only 7% used disposable materials, and 8% had serological markers for HBV and 2% for HCV³¹. In Cacoal (Rondônia state), 64% had serological markers and 4% of HBsAg tests was positive among 50 manicurists registered in an HBV local health surveillance project, of whom 54% were vaccinated³². Thus, the use of sharp instruments, both in beauty salons and in barbershops, could have also contributed to the increase in the incidence of both HBV and HCV in Acre. Although there are no data available on the increase in the number of these commercial establishments during the study period, an increase may have occurred in the region, particularly in the case of informal establishments - where there are workers without proper training to handle these instruments and the sanitary conditions are poor - both in the capital and inland areas of the state.

The pattern of HCV incidence in this study differed from that observed for HBV. Despite incidence peaks in 2009 and 2013, no increasing trend was observed in the capital or the state as a whole. However, there seemed to be a constant increasing trend in both genders in the inland areas. Conversely, Dias-Bastos et al.³³ observed a decreasing trend in HCV in first-time blood donors in the state of Minas Gerais between 1993 and 2007, with a prevalence of 0.91% in 1993 and 0.098% in 2007 (i.e., a higher than 9-fold decrease in 14 years)³³. A study conducted in blood donors in Nepal from 2001 and 2007 also reported a reduction in HCV prevalence, but at a smaller ratio (from 0.89 to 0.71%)³⁴. As discussed above, the increase in HCV incidence observed in cities in Acre interior cities, may be attributed to an increase in the number of informal establishments over the study period, associated with a possible lack of adequate surveillance and control actions in services that use sharp instruments, given that the inadequate disposal and sterilization of these instruments may increase the risk of infection. Unlike HBV, HCV incidence is historically low and thus a temporal trend has not been observed in younger age groups in the present study. Lack of a time trend may be explained by the fact that a vaccine for HCV is not available yet. We did observe an increasing trend in cases of HCV above 40 years of age, probably due to longer time of exposure to risk throughout life, as indicated by Ciorlia et al. in a study with more than 1,400 health professionals between 1991 and 1994, where the HCV risk in 5 years of life increased by 50%⁴⁰.

Viral hepatitis is a worldwide public health issue, with infections by HBV and HCV being the main cause of severe cases and mortality from the disease³⁵. It is noteworthy to

mention that there is an important gap in the literature in regard to population-based epidemiological data for viral hepatitis and cirrhosis in Brazil, which is a limiting factor for estimating the prevalence of these diseases at the national level³⁶.

The limitations of this study include those arising from the use of secondary data, with potential failures in reports within the epidemiological surveillance information system and DATASUS. Data quality may be compromised during case reporting, as reported by the São Paulo Epidemiological Bulletin (Boletim Epidemiológico Paulista) published in 2015, in which only an estimated 34% and 14% of HBV and HCV cases, respectively, were reported through SINAN³⁷. In 2011, a study conducted with pregnant women in the state of Mato Grosso estimated an underreporting rate of 35%³⁸. This issue has been recognized by reporting and surveillance health services and has led to efforts in the search for more reliable information that will allow the planning of care, prevention and surveillance studies on viral hepatitis in the country³⁹.

Although temporal trend studies have been performed in Brazil, the present study, conducted in Acre, is novel, particularly because this is an endemic region for viral hepatitis. We emphasize the importance of our findings because both HBV and HCV exhibited an increasing incidence in Acre - with special attention to the inland areas of the state - which can lead to an increase in severe cases and morbidity and mortality associated with these infections.

Multidisciplinary actions will be necessary to improve the control of viral hepatitis infection, with an emphasis on improved diagnostic capacity, control of sterilization procedures of materials used in aesthetic and surgical procedures and care in the handling, transport and storage of vaccines. Finally, there is clearly a need to extend vaccination coverage in Acre.

Conflict of Interest

The authors declare that there are no conflicts of interest

References

1. Ferreira CT, Silveira TRD. Hepatites virais: aspectos da epidemiologia e da prevenção. *Rev Bras Epidemiol.* 2004;7(4):473-87.
2. Lisboa A, Vitorino RR, Esperidião-Antonio V, San-Tos ET, Santana LA, Henriques BD, et al. Hepatites virais: B, C e D : atualização. *Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica.* 2012;10(3):206-18.
3. WHO. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. Geneva: World Health Organization; 2015.
4. CDC. Viral hepatitis surveillance: United States, 2013. Atlanta, GA: CDC; 2013.
5. Brasil. Ministério da Saúde - Secretaria de Vigilância em Saúde - Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais Hepatites virais. Boletim Epidemiológico - Hepatites Virais -(Vol. 01 Ano III), 2012. Disponível em:http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2012/51820/boletim_epidemiol_gico_hepatites_virais_2012_ve_12026.pdf. Acessado em 02 de maio de 2015.
6. Tauil MDC, Amorim TRD, Pereira GFM, Araújo WND. Mortalidade por hepatite viral B no Brasil, 2000-2009. *Cad Saude Publica.* 2012;28(3):472-8.
7. El Khouri M, Cordeiro Q, Luz DABPD, Duarte LS, Gama MEA, Corbett CEP. Endemic hepatitis B and C virus infection in a Brazilian eastern Amazon region. *Arq Gastroenterol.* 2010;47(1):35-41.
8. de Paula VS, Arruda ME, Vitral CL, Gaspar AM. Seroprevalence of viral hepatitis in riverine communities from the western region of the Brazilian Amazon basin. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2001;96(8):1123-8.
9. Viana S, Parana R, Moreira RC, Compri AP, Macedo V. High prevalence of hepatitis B virus and hepatitis D virus in the western Brazilian Amazon. *Am J Trop Med Hyg.* 2005;73(4):808-14.

10. Fonseca JCFD, Brasil LM. Infecção pelo vírus da hepatite C na região Amazônica Brasileira [Hepatitis C virus infection in the Amazon Brazilian region]. Rev Soc Bras Med Trop. 2004;37(Suplemento II):1-8.
11. IBGE. Cidades@ Acre [Internet]. 2010 [updated 2015 Novembro 2]. Available from: ibge.gov.br/xtras/uf.php?coduf=12
12. de Souza DER, Panizzi M, Cavalcanti L, Sakae MDTM. Incidência de hepatite B e vacinação no estado de Santa Catarina. Brasil, 1996-2004. Arquivos Catarinenses de Medicina. 2007;36(2):50-4.
13. Brasil. Sinan web. (s.d.) [Internet]. Datasus, Produtor, & Ministério da Saúde. 2015c [updated 2015 Novembro 2]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?ibge/cnv/projpopuf.def>
14. Brasil. Ministério da Saúde - Secretaria de Vigilância em Saúde - Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais Hepatites virais. Boletim Epidemiológico - Hepatites Virais (Vol. 01 Ano II). 2011. Disponível em: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2011/50073/boletim_hepatites2011_pdf_64874.pdf. Acessado em 06 de outubro de 2015
15. Sinan-Web. Sinan web. (s.d.) [Internet]. Datasus, Produtor, & Ministério da Saúde. 2015 [updated 2015 Julho 20]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?ibge/cnv/popbr.def>
16. IBGE. Estimativa TCU 2013 [Internet]. 2013 [updated 2015 Novembro 2]. Available from: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/estimativa2013/estimativa_tcu
17. OMS. CID 10 - Classificação internacional de doenças e problemas relacionados à saúde. 10 revisão. São Paulo: EDUSP; 2010.

18. de Azevedo AO, dos Santos MM, Jerez-Roig J, de Souza DLB. Incidência das hepatites virais no Brasil de 1997 a 2010 incidence of viral hepatitis in Brazil from 1997 to 2010 incidencia de la hepatitis viral en Brasil desde 1997 hasta 2010. *Rev Enferm.* 2015;9(4):7375-82.
19. Marcon CEM, Schneider IJC, Traebert J. Temporal trends in the detection rates of hepatitis B in the Santa Catarina state, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2014;56(2):151-5.
20. Genowska A, Fryc J, Ignaciuk B. Incidence trends of acute and chronic hepatitis B virus infection by demographic characteristics in Poland, 2005-2012. *Problems of Hygiene and Epidemiology.* 2012;95(4):837-43.
21. Kafi-abad SA, Rezvan H, Abolghasemi H. Trends in prevalence of hepatitis B virus infection among Iranian blood donors, 1998-2007. *Transfus Med.* 2009;19(4):189-94.
22. O'Brien SF, Xi G, Fan W, Yi QL, Fearon MA, Scalia V, et al. Epidemiology of hepatitis B in Canadian blood donors. *Transfusion.* 2008;48(11):2323-30.
23. Mahoney FJ, Woodruff BA, Erben JJ, Coleman PJ, Reid EC, Schatz GC, et al. Effect of a hepatitis B vaccination program on the prevalence of hepatitis B virus infection. *J Infect Dis.* 1993;167(1):203-7.
24. Du J, Xu Y, Wang J, Liu S, Liu Y, Zhang X, et al. 24 year outcomes of hepatitis B vaccination in Hangzhou, China. *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11(8):2051-60.
25. Kim H, Shin AR, Chung HH, Kim MK, Lee JS, Shim JJ, et al. Recent trends in hepatitis B virus infection in the general Korean population. *Korean J Intern Med.* 2013;28(4):413-9.
26. Ni YH, Huang LM, Chang MH, Yen CJ, Lu CY, You SL, et al. Two decades of universal hepatitis B vaccination in Taiwan: impact and implication for future strategies. *Gastroenterology.* 2007;132(4):1287-93.

27. Rutledge TF, Boyd MF, Shaw FE, Casey CG, Davis SF, et al. Surveillance for Acute Viral Hepatitis. Morbidity and mortality weekly report surveillance -United States; 2007, vol. 58, no. SS-3. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/PDF/ss/ss5803.pdf>. Acessado em 29/11/2015.
28. DI/DH/CVE/CCD/SES-SP. Vacina contra hepatite B. Rev Saúde Pública. 2006;40(6):1137-40.
29. Oliveira VCD, Gallardo MDPS, Arcêncio RA, Gontijo TL, Pinto IC. Avaliação da qualidade de conservação de vacinas na atenção primária à saúde. Cien Saude Colet. 2014;19(9):3889-98.
30. Brasil. Ministério da saúde-secretaria de vigilância em saúde-departamento de DST, aids e hepatites virais. Brasília: Ministério da Saúde; 2015.
31. Oliveira AC, Focaccia R. Survey of hepatitis B and C infection control: procedures at manicure and pedicure facilities in Sao Paulo, Brazil. Braz J Infect Dis. 2010;14(5):502-7.
32. Furtado TRP, Pagliari C. Prevalência de hepatite B em manicures e pedicures em um município da Amazônia legal prevalence of hepatitis B in manicures and pedicures in a city of legal Amazon. Revista Panamericana de Infectología. 2015;1717(33):139-44.
33. Dias-Bastos MR, Oliveira CDL, Carneiro-proietti ABF. Hepatite C: diversidade geográfica E tendências temporais da reatividade sorológica em doadores de sangue de Minas Gerais, Brazil. Revista de Patologia Tropical. 2013;42(3):265-74.
34. Karki S, Ghimire P, Tiwari BR, Maharjan A, Rajkarnikar M. Trends in hepatitis B and hepatitis C seroprevalence among Nepalese blood donors. Jpn J Infect Dis. 2008;61(4):324-6.

35. WHO. Immunization, vaccines and biologicals. Hepatitis [Internet]. 2013 [updated 2016 Outubro 14]. Available from: <http://www.who.int/immunization/topics/hepatitis/en/>
36. Lavanchy D. Chronic viral hepatitis as a public health issue in the world. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2008;22(6):991-1008.
37. Coelho DM, Farias N, Camis MDCRS. Programa de Hepatites Virais no estado de São Paulo, 2000 a 2015. *BEPA*. 2015;12(141):25-34.
38. Carvalho JRD, Portugal FB, Flor LS, Campos MR, Schramm JMMDA. Método para estimação de prevalência de hepatites B e C crônicas e cirrose hepática-Brasil, 2008. *Epidemiol Serv Saude*. 2014;23(4):691-700.
39. Pinto CS, Martins RM, Andrade SM, Stief AC, Oliveira RD, Castro AR. Hepatitis C virus infection among pregnant women in central-western Brazil, 2005-2007 [Infecção pelo vírus da hepatite C em gestantes em mato grosso do sul, 2005-2007]. *Rev Saude Publica*. 2011;45(5):974-6.
40. Cirolia LAS, Zanetta DMT. Hepatitis C in health care professionals: prevalence and association with risk factors. *Rev Saúde Pública* 2007;41(2):229-35

Figures.

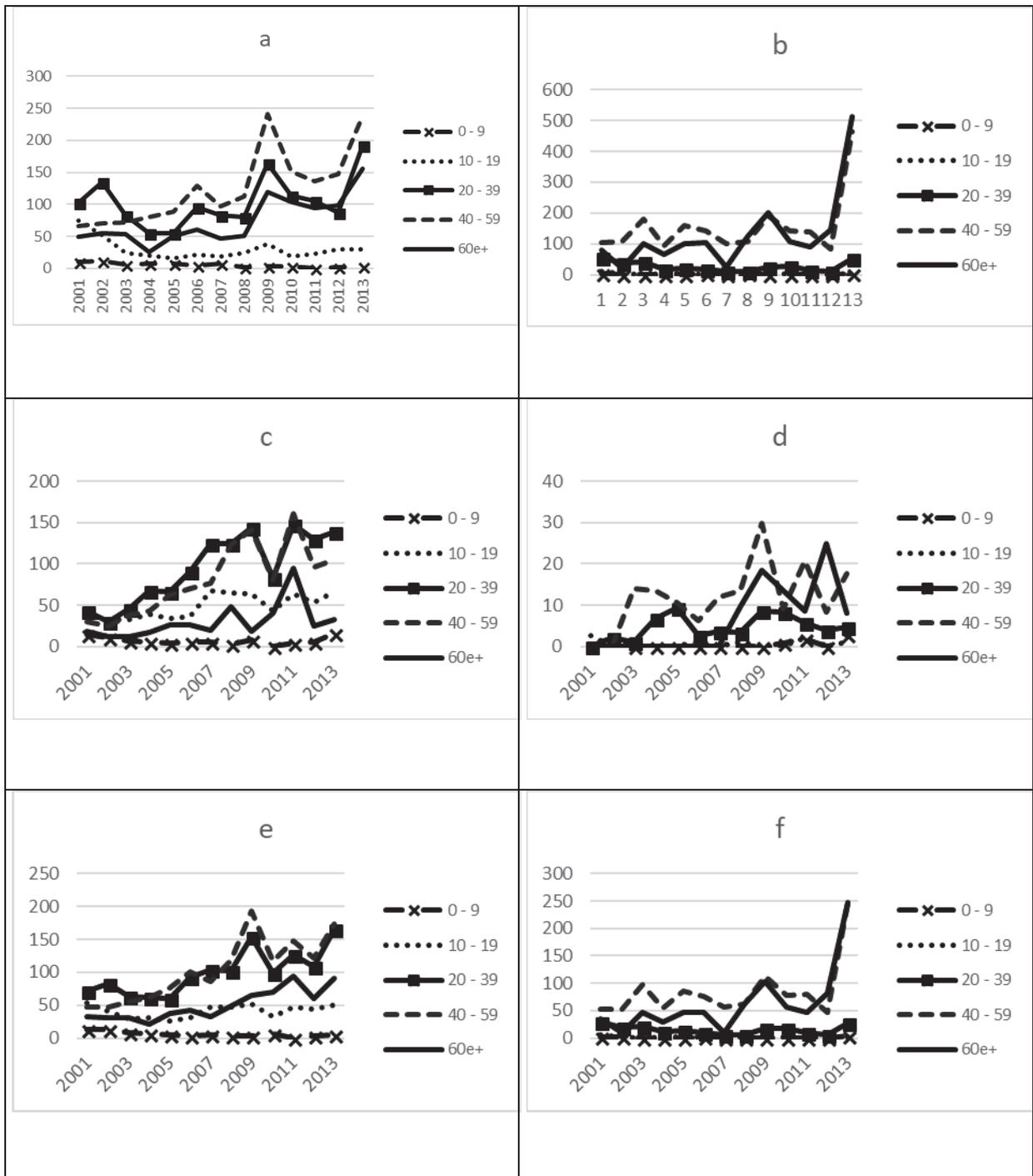


Figure 1. Temporal trend of HBV incidence/100.000 inh. from 2001 to 2013, by age group: a) Acre state, b) Rio Branco, c) Inland areas; and HCV incidence from 2001 to 2013, by age group: d) Acre state, e) Rio Branco, f) Inland areas

Tables

Table 1. Standardized annual rate of HBV incidence (cases/100.000 inhabitants) in Acre, Brazil, 2001-2013.

| Year | Rio Branco | | Inland areas | | Acre | |
|------|------------|--------|--------------|--------|--------|--------|
| | Male | Female | Male | Female | Male | Female |
| 2001 | 49.25 | 84.81 | 41.00 | 22.84 | 44.85 | 53.93 |
| 2002 | 61.41 | 87.41 | 27.68 | 21.49 | 44.15 | 55.58 |
| 2003 | 56.60 | 44.10 | 28.34 | 33.68 | 42.73 | 39.40 |
| 2004 | 68.92 | 38.63 | 42.67 | 38.44 | 41.85 | 39.40 |
| 2005 | 35.54 | 47.13 | 42.60 | 43.08 | 39.52 | 45.58 |
| 2006 | 59.76 | 66.05 | 48.44 | 58.05 | 53.72 | 62.71 |
| 2007 | 51.50 | 53.79 | 54.87 | 91.23 | 53.12 | 73.23 |
| 2008 | 50.93 | 57.74 | 69.10 | 92.20 | 61.76 | 75.38 |
| 2009 | 112.39 | 111.25 | 83.15 | 95.55 | 97.10 | 103.15 |
| 2010 | 68.02 | 80.54 | 44.15 | 63.14 | 56.77 | 74.23 |
| 2011 | 66.80 | 70.57 | 101.04 | 93.51 | 83.82 | 82.33 |
| 2012 | 65.91 | 67.17 | 63.76 | 86.53 | 65.20 | 76.89 |
| 2013 | 122.51 | 119.23 | 82.38 | 87.20 | 101.18 | 103.50 |

Male: male population; Female: female population.

Table 2. Standardized annual HCV incidence rate (cases/100.000 inhabitants) in Acre, Brazil, 2001-2013.

| Year | Rio Branco | | Inland areas | | Acre | |
|------|------------|--------|--------------|--------|-------|--------|
| | Male | Female | Male | Female | Male | Female |
| 2001 | 92.18 | 48.64 | 0.54 | 0.58 | 27.30 | 16.33 |
| 2002 | 66.32 | 34.45 | 1.62 | 0.77 | 20.44 | 13.65 |
| 2003 | 147.67 | 41.34 | 4.34 | 0.81 | 38.36 | 13.35 |
| 2004 | 74.67 | 34.01 | 4.66 | 4.49 | 20.48 | 10.00 |
| 2005 | 124.48 | 38.35 | 5.71 | 4.13 | 31.34 | 11.97 |
| 2006 | 97.21 | 58.82 | 2.48 | 1.91 | 24.22 | 14.10 |
| 2007 | 52.21 | 33.81 | 3.72 | 2.61 | 15.23 | 9.27 |
| 2008 | 84.09 | 51.78 | 5.73 | 2.58 | 19.50 | 14.11 |
| 2009 | 169.32 | 67.06 | 8.89 | 39.81 | 39.81 | 20.76 |
| 2010 | 105.11 | 58.36 | 6.00 | 4.56 | 25.82 | 19.74 |
| 2011 | 89.68 | 48.21 | 5.48 | 8.13 | 23.49 | 16.31 |
| 2012 | 95.04 | 38.04 | 3.47 | 4.95 | 17.52 | 11.43 |
| 2013 | 405.75 | 187.21 | 8.42 | 2.96 | 85.22 | 45.42 |

Male: male population; Female: female population.

Table 3. Temporal trend of annual HBV and HCV incidence rates in Acre, Brazil, 2001-2013.

| | Model equation | R² (%) | p- value | Trend | β p- value |
|--------------------------|---|------------------------------|---------------------|--------------------------------------|-----------------------|
| HBV | | | | | |
| ACRE | | | | | |
| Gender | | | | | |
| Male | $y=60.44 + 4.26x$ | 62.4 | 0.001 | Increasing and constant | $\beta_1=0.001$ |
| Female | $y=68.10 + 4.44x$ | 66.2 | 0.001 | Increasing and constant | $\beta_1=0.001$ |
| Age group (years) | | | | | |
| 0-9 | $y=4.240 - 0.785x + 0.126x^2$ | 82.9 | <0.001 | Decreasing and increasing | $\beta_1<0.001$ |
| 10-19 | $y=40.897 + 0.755x$ | 9.2 | 0.315 | No trend | $\beta_1=0.315$ |
| 20-39 | $y=99.465 + 6.872x$ | 63.7 | 0.001 | Increasing and constant | $\beta_1=0.001$ |
| 40-59 | $y=103.460 + 10.527x$ | 75.0 | <0.001 | Increasing and constant | $\beta_1<0.001$ |
| 60 and + | $y=50.389 + 5.203x$ | 73.9 | <0.001 | Increasing and constant | $\beta_1<0.001$ |
| RIO BRANCO | | | | | |
| Gender | | | | | |
| Male | $y=66.88 + 5.83x$ | 32.0 | 0.044 | Increasing and constant | $\beta_1=0.044$ |
| Female | $y=71.42 + 2.51x$ | 15.6 | 0.182 | No trend | $\beta_1=0.182$ |
| Age group (years) | | | | | |
| 0-9 | $y=5.076 - 0.820x$ | 75.0 | <0.001 | Decreasing and constant | $\beta_1<0.001$ |
| 10-19 | $y=18.469 + 2.855x + 0.830x^2 - 0.189x^3$ | 85.3 | 0.005 | Increasing and decreasing at the end | $\beta_1=0.005$ |
| 20-39 | $y=103.797 + 4.266x$ | 17.3 | 0.157 | No trend | $\beta_1=0.157$ |
| 40-59 | $y=125.048 + 11.922x$ | 63.1 | 0.001 | Increasing and constant | $\beta_1=0.001$ |
| 60 and + | $y=74.281 + 7.474x$ | 63.4 | 0.001 | Increasing and constant | $\beta_1=0.001$ |
| INLAND AREAS | | | | | |
| Male | $y=56.09 + 4.54x$ | 62.0 | 0.001 | Increasing and constant | $\beta_1=0.001$ |
| Female | $y=63.70 + 6.39x$ | 74.2 | <0.001 | Increasing and constant | $\beta_1<0.001$ |
| Age group (years) | | | | | |
| 0-9 | $y=6.724 - 0.201x$ | 3.2 | 0.557 | No trend | $\beta_1=0.557$ |
| 10-19 | $y=48.911 + 2.704x$ | 53.2 | 0.005 | Increasing and constant | $\beta_1=0.005$ |
| 20-39 | $y=95.143 + 9.473x$ | 77.0 | <0.001 | Increasing and constant | $\beta_1<0.001$ |
| 40-59 | $y=81.067 + 8.963x$ | 65.6 | <0.001 | Increasing and constant | $\beta_1<0.001$ |
| 60 and + | $y=29.788 + 3.088x$ | 29.3 | 0.056 | No trend | $\beta_1=0.056$ |

Table 3. Temporal trend of annual HBV and HCV incidence rates in Acre, Brazil, 2001-2013. (cont)

| | Model equation | R ² (%) | p- value | Trend | β p- value |
|--------------------------|--------------------------------|-----------------------|-------------|---------------------------------|-----------------|
| HCV | | | | | |
| ACRE | | | | | |
| Male | $y=29.93 + 1.65x$ | 12.5 | 0.236 | No trend | $\beta_1=0.236$ |
| Female | $y=16.65 + 1.22x$ | 26.2 | 0.074 | No trend | $\beta_1=0.074$ |
| Age group (years) | | | | | |
| 0-9 | $y=0.934 + 0.042x$ | 2.8 | 0.584 | No trend | $\beta_1=0.584$ |
| 10-19 | $y=1.406 - 0.178x$ | 23.3 | 0.095 | No trend | $\beta_1=0.095$ |
| 20-39 | $y=15.316 - 0.569x$ | 8.5 | 0.335 | No trend | $\beta_1=0.335$ |
| 40-59 | $y=84.603 + 6.492x$ | 23.2 | 0.096 | No trend | $\beta_1=0.096$ |
| 60 and + | $y=63.303 + 10.118x$ | 41.7 | 0.017 | Increasing and constant | $\beta_1=0.017$ |
| RIO BRANCO | | | | | |
| Male | $y=123.36 + 10.77x$ | 21.4 | 0.111 | No trend | $\beta_1=0.111$ |
| Female | $y=56.93 + 5.49x$ | 21.3 | 0.064 | No trend | $\beta_1=0.064$ |
| Age group (years) | | | | | |
| 0-9 | $y=1.450 - 0.034x$ | 0.6 | 0.794 | No trend | $\beta_1=0.794$ |
| 10-19 | $y=2.457 - 0.408x$ | 38.7 | 0.023 | Decreasing and constant | $\beta_1=0.023$ |
| 20-39 | $y=13.215 - 1.456x + 0.919x^2$ | 65.8 | 0.003 | Decreasing and increasing after | $\beta_1=0.003$ |
| 40-59 | $y=154.595 + 11.310x$ | 19.8 | 0.128 | No trend | $\beta_1=0.128$ |
| 60 and + | $y=129.010 + 19.401x$ | 36.6 | 0.029 | Increasing and constant | $\beta_1=0.029$ |
| INLAND AREAS | | | | | |
| Male | $y=4.69 + 0.41x$ | 43.7 | 0.014 | Increasing and constant | $\beta_1=0.014$ |
| Female | $y=3.64 + 0.41x$ | 31.8 | 0.026 | Increasing and constant | $\beta_1=0.026$ |
| Age group (years) | | | | | |
| 0-9 | $y=0.003 + 0.093x + 0.042x^2$ | 42.5 | 0.048 | Increasing | $\beta_1=0.042$ |
| 10-19 | $y=0.617 - 0.003x$ | 0 | 0.965 | No trend | $\beta_1=0.965$ |
| 20-39 | $y=4.636 + 0.325x$ | 18.4 | 0.144 | No trend | $\beta_1=0.144$ |
| 40-59 | $y=11.984 + 1.128x$ | 29.7 | 0.054 | No trend | $\beta_1=0.054$ |
| 60 and + | $y=6.385 + 1.614x$ | 56.3 | 0.003 | Increasing and constant | $\beta_1=0.003$ |

ANEXO A – TERMO DE COMPROMISSO

TERMO DE COMPROMISSO

Eu, **Denys Eiti Fujimoto**, portador do RG: 15.695.091-1SSP/SP e CPF: 142.479.058-13, aluno de Doutorado em Saúde Pública e Meio Ambiente da Escola Nacional de Saúde Pública (ENSP) e pesquisador responsável do projeto intitulado: "**RISCO RESIDUAL DE TRANSMISSÃO POR TRANSFUSÃO PARA HEPATITE B e C NA COORTE DE DOADORES DE SANGUE DO ESTADO DO ACRE**", declaro estar ciente e que cumprirei os termos da Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde e declaro nosso compromisso em:

- 1 – Preservar a privacidade dos participantes da pesquisa;
- 2 – Manter o sigilo e a confidencialidade dos dados coletados;
- 3 – Utilizar as informações única e exclusivamente para a execução do projeto em questão, para fins de pesquisa;
- 4 – Divulgar somente dados secundários obtidos após análise estatística;
- 5 – Tornar os resultados desta pesquisa públicos sejam eles favoráveis ou não;
- 6 – Comunicar ao CEP sobre qualquer alteração no projeto de pesquisa, nos relatórios anuais ou por comunicação protocolada, que me forem solicitadas.

Denys Eiti Fujimoto

Pesquisador Principal

ANEXO B – TERMO DE COMPROMISSO DE UTILIZAÇÃO DE DADOS

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz
Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca
Comitê de Ética em Pesquisa**Termo de Compromisso de Utilização de Dados (TCUD)**

Eu, Denys Eiti Fujimoto, da Escola Nacional de Saúde Pública/Fiocruz, do curso de Doutorado em Saúde Pública e Meio Ambiente, no âmbito do projeto de pesquisa intitulado “RISCO RESIDUAL DE TRANSMISSÃO POR TRANSFUSÃO PARA HEPATITE B e C NA COORTE DE DOADORES DE SANGUE DO ESTADO DO ACRE”, comprometo-me com a utilização dos dados contidos no Sistema Hemovida, a fim de obtenção dos objetivos previstos, e somente após receber a aprovação do CEP/ENSP.

Comprometo-me a manter a confidencialidade dos dados coletados no Sistema Hemovida, bem como com a privacidade de seus conteúdos.

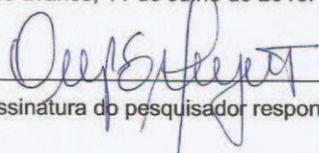
Esclareço que os dados a serem coletados se referem a doações de sangue realizadas, no período de 01/01/2001 a 31/12/2015.

Declaro entender que é minha a responsabilidade de cuidar da integridade das informações e de garantir a confidencialidade dos dados e a privacidade dos indivíduos que terão suas informações acessadas.

Também é minha a responsabilidade de não repassar os dados coletados ou o banco de dados em sua íntegra, ou parte dele, à pessoas não envolvidas na equipe da pesquisa.

Por fim, comprometo-me com a guarda, cuidado e utilização das informações apenas para cumprimento dos objetivos previstos nesta pesquisa aqui referida. Qualquer outra pesquisa em que eu precise coletar informações serão submetidas a apreciação do CEP/ENSP.

Rio Branco, 11 de Julho de 2016.


Assinatura do pesquisador responsável