

Estimativas da efetividade de diferentes estratégias de triagem da infecção pelos vírus da imunodeficiência humana (HIV) e da hepatite C (HCV) em doadores de sangue no Brasil

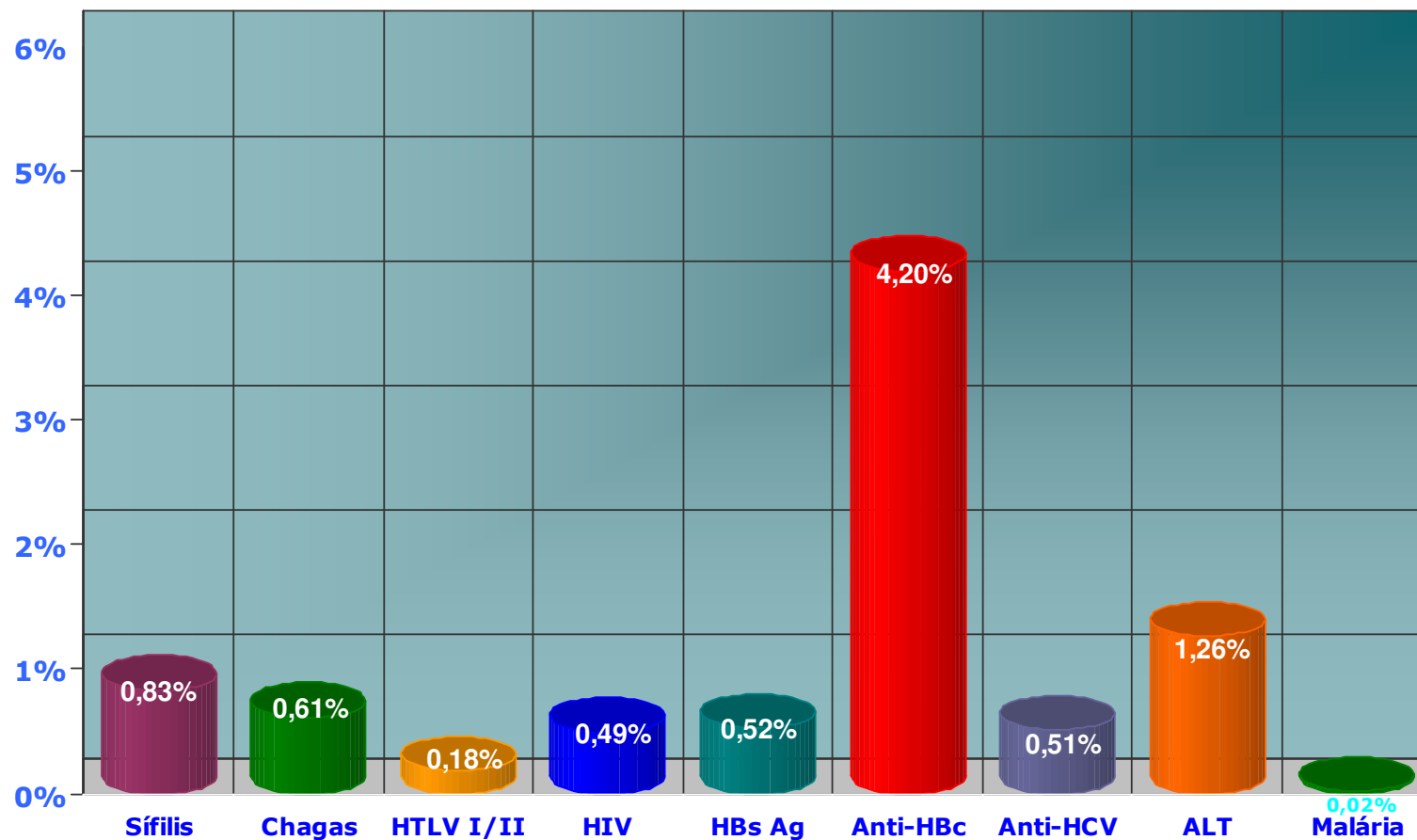
E Vieira Neto, RT Almeida, SCSG Junior, CM Gava, GC Garcia, MAM Araújo, A Lemgruber

Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS)
Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)

BRASIL – Hemorrede Brasileira

- A Hemorrede Pública Brasileira é formada por um conjunto hierarquizado e regionalizado de Serviços de Hemoterapia e Hematologia.
- Responsável pela coleta de 3.035.748 doações de sangue (dados de 2002).
- Composta de:
 - 33 Hemocentros Coordenadores
 - 360 Hemocentros Regionais e Núcleos de Hemoterapia
 - 2982 Unidades de Coleta e Transfusão e Agências Transfusionais

Taxa de inaptidão sorológica de doadores de sangue - 2002



Fonte: ANVISA

Triagem da Infecção pelo HIV e pelo Vírus da Hepatite C (HCV) em Doadores de Sangue no Brasil

- Situação atual:
 - Testes obrigatórios na triagem da infecção pelo HIV:
 - Dois testes para a detecção de anticorpos anti-HIV:
 - » Primeiro teste: ensaio imunoenzimático (ELISA)
 - » Segundo teste: ensaio por quimioluminescência ou por outra técnica com princípio metodológico ou antigênico distinto do primeiro teste.
 - Teste obrigatório na triagem da infecção pelo HCV:
 - Um teste para a detecção de anticorpos anti-HCV: ensaio imunoenzimático ou por quimioluminescência
 - Os testes ELISA de terceira geração para anticorpos anti-HIV e anti-HCV são amplamente utilizados pelos serviços de hemoterapia públicos e privados.

Testes não-obrigatórios adicionais para detecção do HCV e HIV na triagem do sangue doado no Brasil (produtos com registro na ANVISA)

- Testes de amplificação de ácidos nucleicos (NAT) para detecção do RNA do HIV-1 e HCV:
 - Amplificação baseada na Reação em Cadeia da Polimerase (PCR)
 - Amplificação Mediada por Transcrição (TMA)
- Os testes NAT foram implantados com o propósito de identificar doadores com níveis de anticorpos indetectáveis pelos exames sorológicos convencionais.
- Alternativas para a triagem de doadores de sangue em face ao alto impacto econômico e logístico da implantação dos testes NAT para os países em desenvolvimento:
 - Ensaio de antígeno p24 do HIV-1;
 - Ensaio combinado de antígeno p24 do HIV-1 + anticorpos anti-HIV-1/2 por ELISA de 3ª geração (ELISA de 4ª geração);
 - Ensaio combinado de antígeno do nucleocapsídeo do HCV + anticorpos anti-HCV.

Introdução

- Os testes não-obrigatórios adicionais para a triagem das infecções pelo HIV e HCV em doadores de sangue estão restritos a alguns poucos serviços de hemoterapia privados.
- Portaria nº. 112/MS, de 30/01/2004: implantação gradativa dos testes NAT para HIV-1 e HCV, devendo a primeira etapa se dar em número restrito de serviços de hemoterapia públicos.
- Projeto de desenvolvimento de metodologia NAT nacional: Bio-Manguinhos (FIOCRUZ), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) e Instituto de Biologia Molecular do Paraná (IBMP).
- Não há estudos em larga escala sobre a efetividade dos testes NAT na triagem das infecções pelo HIV-1 e HCV em doadores de sangue brasileiros.
- Taxas de incidência da infecção pelo HIV e pelo HCV em doadores de sangue brasileiros: só estão disponíveis estimativas regionais.

Objetivo

- Avaliar a efetividade de quatro diferentes estratégias de triagem da infecção pelo HIV e pelo HCV na redução do risco de transmissão destas doenças infecciosas por transfusão de sangue contaminado (risco residual).

Métodos

- O risco residual (RRes) foi estimado com base no modelo de Schreiber *et al.* (1996):

$$\text{RRes} = \left[\frac{\text{Taxa de Incidência} \times \text{Duração da Janela}}{365} \right] \times 10$$

- RRes = Risco Residual por 1.000.000 de doações,
 - Taxa de Incidência expressa por 100.000 pessoas-ano,
 - Duração da Janela expressa em dias.
- Taxas de incidência em doadores de repetição:
 - HIV: 25,9 (IC 95%: 18,2-36,1) por 100 mil pessoas-ano – Sabino *et al.* (1999), Hemocentro de São Paulo, 114.103 doadores, período de 1996 a 1998.
 - HCV: 51 (IC 95%: 23-99) por 100 mil pessoas-ano – Kupek (2001b), Hemocentro de Santa Catarina, 11.286 doadores, período de 1997 a 1999.

Métodos

- Estratégia de busca dos períodos de janela para o HIV-1 (Medline via PubMed):
 - (“hiv antibodies/blood”[MH] OR “hiv-1/immunology”[MH] OR “hiv-1/isolation and purification”[MH] OR “hiv-1/genetics”[MH] OR (“polymerase chain reaction”[MH] OR “DNA, viral”[MH] OR “RNA,viral”[MH])) AND “hiv-1”[MH])) AND “time factors”[MH] AND “humans”[MH]
- A busca resultou em 1.150 referências; foram selecionados dois estudos de coorte prospectiva que investigaram o desempenho dos marcadores sorológicos e virais (antígenos e ácidos nucleicos):
 - Busch MP, Lee LL, Satten GA, Henrard DR, Farzadegan H, Nelson KE, Read S, Dodd RY, Petersen LR. Time course of detection of viral and serologic markers preceding human immunodeficiency virus type 1 seroconversion: implications for screening of blood and tissue donors. *Transfusion*. 1995 Feb;35(2):91-7.
 - Horsburgh CR Jr, Ou CY, Jason J, Holmberg SD, Longini IM Jr, Schable C, Mayer KH, Lifson AR, Schochetman G, Ward JW, et al. Duration of human immunodeficiency virus infection before detection of antibody. *Lancet*. 1989 Sep 16;2(8664):637-40.

Métodos

- Estratégias de busca dos períodos de janela para o HCV (Medline via PubMed):

- "hepatitis C/diagnosis"[MH] AND ("hepatitis C antibodies/blood"[MH] OR "hepatitis C antigens/blood"[MH] OR ("RNA, viral/blood"[MH] AND "hepacivirus"[MH])) AND "sensitivity and specificity"[MH]

- A busca encontrou 226 referências, das quais quatro de estudos de coorte que investigaram o desempenho dos marcadores sorológicos e virais (antígenos e ácidos nucléicos):

- Esteban JI, Gonzalez A, Hernandez JM, Viladomiu L, Sanchez C, Lopez-Talavera JC, Lucea D, Martin-Vega C, Vidal X, Esteban R, et al. Evaluation of antibodies to hepatitis C virus in a study of transfusion-associated hepatitis. *N Engl J Med.* 1990 Oct 18;323(16):1107-12.
- Farci P, Alter HJ, Wong D, Miller RH, Shih JW, Jett B, Purcell RH. A long-term study of hepatitis C virus replication in non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med.* 1991 Jul 11;325(2):98-104.
- Lelie PN, Cuypers HT, Reesink HW, van der Poel CL, Winkel I, Bakker E, van Exel-Oehlers PJ, Vallari D, Allain JP, Mimms L. Patterns of serological markers in transfusion-transmitted hepatitis C virus infection using second-generation HCV assays. *J Med Virol.* 1992 Jul;37(3):203-9.
- Busch MP, Korelitz JJ, Kleinman SH, Lee SR, AuBuchon JP, Schreiber GB. Declining value of alanine aminotransferase in screening of blood donors to prevent posttransfusion hepatitis B and C virus infection. *The Retrovirus Epidemiology Donor Study. Transfusion.* 1995 Nov-Dec;35(11):903-10.

Estimativas de Janela Imunológica ou Fase de Eclipse (dias)

- HIV:

- ELISA-III: 14,0-90,0

- Canada. National HIV Epidemiology and Laboratory Consensus Meeting. Consensus statement regarding the HIV "window period". Can Commun Dis Rep 21:213-5, 1995.

- ELISA-IV (ELISA-III+p24): ELISA-III – 3,6-5,7

- Weber B et al. Multicenter evaluation of a new automated fourth generation human immunodeficiency virus screening assay with a sensitive antigen detection module and high specificity. J Clin Microbiol 40:1938-46, 2002.

- ELISA-III e p24: ELISA-III – 6,1

- Busch MP et al. Time course of detection of viral and serologic markers preceding human immunodeficiency virus type 1 seroconversion: implications for screening of blood and tissue donors. Transfusion 35:91-7, 1995.

- ELISA-III e NAT ID: ELISA-III – 10,7

- Busch MP et al. Time course of detection of viral and serologic markers preceding human immunodeficiency virus type 1 seroconversion: implications for screening of blood and tissue donors. Transfusion 35:91-7, 1995.

Estimativas de Janela Imunológica ou Fase de Eclipse (dias)

- HCV:

- ELISA-III: ELISA-II – 17,0

- Schreiber GB et al. The risk of transfusion-transmitted viral infections. The Retrovirus Epidemiology Donor Study. N Engl J Med 334:1685-90, 1996.
- Tobler LH et al. Impact of HCV 3.0 EIA relative to HCV 2.0 EIA on blood-donor screening. Transfusion 43:1452-9, 2003.

- HCV Ag/Ac: ELISA-III – 26,8

- Tobler LH et al. Impact of HCV 3.0 EIA relative to HCV 2.0 EIA on blood-donor screening. Transfusion 43:1452-9, 2003.

- ELISA III e HCV Ag*: ELISA-III – 61,0

- Beer N et al. Accuracy of hepatitis C virus core antigen testing in pools among seroconverters. Transfusion 46:1822-8, 2006.

- ELISA-III e NAT ID*: ELISA III e HCV Ag – 1,0-2,0

- Laperche S et al. Simultaneous detection of hepatitis C virus (HCV) core antigen and anti-HCV antibodies improves the early detection of HCV infection. J Clin Microbiol 43:3877-83, 2005.

*Limite inferior da janela = 6,1 dias: período mínimo entre a infecciosidade do sangue e a detecção do RNA viral pelo teste NAT:

- Glynn SA et al. Dynamics of viremia in early hepatitis C virus infection. Transfusion. 2005 Jun;45(6):994-1002.

Estimativas de Risco Residual (RRes)

Vírus	Estratégia	Janela (dias)	RRes (por 10 ⁶ doações)	Doações de sangue contaminadas não detectadas (2002)
HIV	ELISA-III	14,0-90,0	9,9-63,9	30-194
	ELISA-IV	8,3-86,4	5,9-61,3	18-186
	ELISA-III e p24	7,9-83,9	5,6-59,5	17-181
	ELISA-III e NAT ID	3,3-79,3	2,3-56,3	7-171
HCV	ELISA-III	37,0-175,0	51,7-244,5	157-742
	HCV Ag/Ac	10,2-148,2	14,3-207,1	43-629
	ELISA III e HCV Ag	6,1-114,0	8,5-159,3	26-484
	ELISA-III e NAT ID	6,1-113,0	8,5-157,9	26-479

Discussão

- As taxas de incidência utilizadas (SABINO et al., 1999; KUPEK, 2001a; 2001b) são regionais, impedindo a extrapolação das estimativas a nível nacional, diante da significativa variação na incidência das infecções em doadores das diversas regiões brasileiras, a julgar pelas taxas de inaptidão sorológica divulgadas (ANVISA, 2000-2002).
- Há um número reduzido de estudos científicos visando a determinação do período de janela do HIV e HCV, utilizando testes imunológicos e moleculares. Os dados mais confiáveis, obtidos em estudos de coorte prospectiva, se baseiam em um número muito reduzido de indivíduos.
- As incertezas quanto à duração da janela imunológica do HIV e HCV produziram uma sobreposição das estimativas de risco residual para as diferentes estratégias de triagem.

Discussão

- Além do elevado custo, há barreiras de logística na implementação dos testes NAT no Brasil:
 - Pessoal qualificado e treinado
 - Adequação da estrutura física
 - Estabelecimento de turnos adicionais de trabalho
- Tamanho amostral e custo de um estudo para investigar a efetividade dos testes NAT:
 - Tamanho amostral: mais de 1.000.000 de doações de sangue
 - Custo: US\$ 15.000.000,00
- O modelo de estimativa de risco de Schreiber *et al.* (1996) como uma alternativa aos estudos em larga escala para os países em desenvolvimento.
- Estratégias alternativas de redução do risco residual, como a combinação de testes para detecção de antígenos virais ao testes para anticorpos, devem ser consideradas.



Ministério
da Saúde

