

**Fernanda Bernadelli Garcia**

**AVALIAÇÃO SOROLÓGICA E EPIDEMIOLÓGICA PARA HEPATITE C DOS  
DOADORES DE SANGUE DO HEMOCENTRO REGIONAL DE UBERABA**

Tese apresentada ao Curso de Pós-graduação em Patologia, área de concentração Patologia Clínica, da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre.

Orientador: Helio Moraes de Souza

Uberaba - MG  
Agosto, 2006

Apoio financeiro:

- Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM)
- Fundação Hemominas
- Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)

Local de desenvolvimento do trabalho:

- Fundação Hemominas/Hemocentro Regional de Uberaba
- Serviço de Arquivos Médicos (SAME) do Hospital Escola da UFTM

## AGRADECIMENTOS

Aos professores que me incentivaram e que contribuíram para minha formação;

Aos funcionários do Hemocentro Regional de Uberaba, que sempre se colocaram à disposição para me ajudar;

À Professora Geisa Peres Medina Gomide, que teve fundamental importância na realização deste trabalho e ao professor Gilberto Pereira Araújo pelo auxílio na análise estatística dos dados obtidos;

Ao Bruno Gonçalves De Vito, por sua compreensão, paciência e pela alegria que me proporciona;

Às minhas irmãs Andréa e Cristiana, pois sem elas certamente eu não teria chegado até aqui;

Ao meu pai Antônio Garcia da Silva, presente em espírito e no meu coração, que muito contribuiu na formação do meu caráter e à Marlene Bernadelli Garcia, exemplo de mulher e de mãe, por todo amor que dedicou à nós;

Ao professor Helio Moraes de Souza, um exemplo de luta e determinação, que aceitou ser meu orientador mesmo sem me conhecer, pela dedicação e por todo conhecimento que transmitiu a mim durante todo esse tempo que estivemos juntos;

À Deus, pela minha existência, por todas as conquistas e por me auxiliar nos momentos de dificuldade.

Muito Obrigada!

*"Quanto mais conhecemos, mais amamos"*  
*(Leonardo da Vinci)*

## SUMÁRIO

### LISTA DE FIGURAS

### LISTA DE TABELAS

### ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

### RESUMO

### ABSTRACT

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1. INTRODUÇÃO .....</b>   | <b>19</b> |
| 1.1. Processo Transfusional .....  | 19        |
| 1.2. Hepatite C e Hemotransfusão.....  | 20        |
| <b>2. HIPÓTESE .....</b>   | <b>33</b> |
| <b>3. OBJETIVOS .....</b>  | <b>35</b> |
| 3.1. Objetivo Geral .....  | 35        |
| 3.2. Objetivos Específicos .....   | 35        |
| <b>4. MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>  | <b>37</b> |
| 4.1. Para a análise do perfil sorológico para hepatite C e comparação entre doadores<br>iniciais e de retorno..... | 37        |
| 4.1.1. <i>População Estudada</i> .....   | 37        |
| 4.1.2. <i>Coleta de Dados</i> .....  | 37        |
| 4.1.3. <i>Análise Estatística</i> .....  | 37        |
| 4.2. Para a análise das características demográficas e sociais dos doadores.....                                   | 38        |
| 4.2.1. <i>População e Dados Estudados</i> .....  | 38        |
| 4.2.2. <i>Coleta de Dados</i> .....  | 38        |
| 4.2.3. <i>Análise Estatística</i> .....  | 39        |

|   |           |
|---|-----------|
| 4.3. Para a comparação das alterações nos níveis séricos de transaminase glutâmico pirúvica (TGP).....        | 39        |
| 4.3.1. <i>População Estudada</i> .....  | 39        |
| 4.3.2. <i>Coleta de Dados</i> .....   | 39        |
| 4.3.3. <i>Análise Estatística</i> .....   | 40        |
| 4.4. Para a pesquisa a prevalência de sorologia positiva para hepatite C com base no teste confirmatório..... | 40        |
| 4.4.1. <i>População Estudada</i> .....  | 40        |
| 4.4.2. <i>Coleta de Dados</i> .....   | 40        |
| 4.4.3. <i>Coleta da Amostra de Sangue e Realização dos Testes</i> .....                                       | 41        |
| 4.4.4. <i>Informação dos Resultados</i> .....   | 41        |
| 4.4.5. <i>Análise Estatística</i> .....   | 42        |
| 4.5. Considerações éticas.....  | 42        |
| <b>5. RESULTADOS .....</b>  | <b>44</b> |
| 5.1. Inaptidão para VHC na Triagem Sorológica.....  | 44        |
| 5.2. Perfil Epidemiológico dos Doadores Inaptos para VHC.....   | 48        |
| 5.2.1. <i>Gênero</i> .....  | 48        |
| 5.2.2. <i>Faixa Etária</i> .....  | 50        |
| 5.2.3. <i>Cor da Pele</i> .....   | 51        |
| 5.2.4. <i>Estado Civil</i> .....  | 53        |
| 5.2.5. <i>Local de Residência</i> .....   | 55        |
| 5.3. Níveis de Transaminase Glutâmico Pirúvica (TGP).....   | 56        |
| 5.4. Teste Confirmatório - Reação em Cadeia da Polimerase (PCR).....  | 58        |
| <b>6. DISCUSSÃO .....</b>   | <b>62</b> |
| 6.1. Inaptidão para VHC na Triagem Sorológica.....  | 62        |

|  |           |
|--|-----------|
| 6.1.1. <i>Hepatite C em Doadores Novos e de Retorno</i> .....        | 63        |
| 6.2. Perfil Epidemiológico dos Doadores Inaptos para VHC.....        | 66        |
| 6.3. Níveis de Transaminase Glutâmico Pirúvica (TGP).....            | 68        |
| 6.4. Teste Confirmatório - Reação em Cadeia da Polimerase (PCR)..... | 69        |
| <b>7. CONCLUSÕES</b> .....   | <b>75</b> |
| <b>8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....                           | <b>77</b> |
| <b>9. ANEXOS</b>   |           |

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Padrão sorológico da infecção aguda pelo VHC com progressão à cronicidade  
.....  
24
- Figura 2.** Algoritmo para a triagem de hepatite C e liberação de bolsas de sangue utilizado na Fundação Hemominas e no Hemocentro Regional de Uberaba  
.....  
28
- Figura 3.** Distribuição dos doadores aptos na triagem clínica e dos inaptos na primeira amostra para hepatite C do HRU, quanto ao tipo de doador (inicial e de retorno).  
.....  
45
- Figura 4.** Índice de comparecimento dos doadores convocados para a repetição dos testes sorológicos para hepatite C ao HRU, quanto ao tipo de doador (inicial e de retorno)  
.....  
46
- Figura 5.** Distribuição dos doadores inaptos na primeira e daqueles que permaneceram inaptos na segunda amostra para hepatite C do HRU, quanto ao tipo de doador (inicial e de retorno)  
.....  
47
- Figura 6.** Distribuição dos doadores com resultados positivos e inconclusivos no teste de triagem para hepatite C do HRU, quanto ao tipo de doador (inicial e de retorno)  
.....  
48
- Figura 7.** Distribuição de doadores aptos na triagem clínica e dos inaptos na primeira amostra da triagem para hepatite C do HRU, quanto ao gênero  
.....  
48
- Figura 8.** Distribuição dos doadores inaptos na primeira e na segunda amostra para hepatite C do HRU, quanto ao gênero  
.....  
49
- Figura 9.** Índice de comparecimento dos doadores convocados para a repetição dos testes sorológicos para hepatite C ao HRU, quanto ao gênero  
.....  
49

**Figura 10.** Distribuição dos doadores aptos na triagem clínica e dos inaptos na primeira amostra para hepatite C do HRU, quanto às faixas etárias de 18 a 29 anos e  $\geq 30$  anos

.....  
50

**Figura 11.** Distribuição dos doadores inaptos na primeira e na segunda amostra para hepatite C do HRU, quanto às faixas etárias de 18 a 29 anos e  $\geq 30$  anos

.....  
50

**Figura 12.** Índice de comparecimento dos doadores convocados para a repetição dos testes sorológicos para hepatite C no HRU, quanto às faixas etárias de 18 a 29 anos e  $\geq 30$  anos

.....  
51

**Figura 13.** Distribuição dos doadores do grupo controle e os inaptos na primeira amostra da triagem para hepatite C do HRU, quanto à cor da pele

.....  
51

**Figura 14.** Distribuição dos doadores inaptos na primeira e na segunda amostra para hepatite C do HRU, quanto à cor da pele

.....  
52

**Figura 15.** Índice de comparecimento dos doadores convocados para a repetição dos testes sorológicos para hepatite C no HRU, quanto à cor da pele

.....  
52

**Figura 16.** Distribuição dos doadores do grupo controle e os inaptos na primeira amostra da triagem para hepatite C do HRU, quanto ao estado civil (casados e solteiros)

.....  
53

**Figura 17.** Distribuição dos doadores inaptos na primeira e na segunda amostra para hepatite C do HRU, quanto ao estado civil (casados e solteiros)

.....  
54

**Figura 18.** Índice de comparecimento dos doadores convocados para a repetição dos testes sorológicos para hepatite C no HRU, quanto ao estado civil (casados e solteiros)

.....  
54

**Figura 19.** Distribuição dos doadores do grupo controle e os inaptos na primeira amostra da triagem para hepatite C do HRU, quanto à cidade em que residem

.....  
55

**Figura 20.** Distribuição dos doadores inaptos na primeira e na segunda amostra para hepatite C do HRU, quanto à cidade em que residem

55

**Figura 21.** Índice de comparecimento dos doadores convocados para a repetição dos testes sorológicos para hepatite C ao HRU, quanto à cidade em que residem

56

**Figura 22.** Distribuição dos candidatos aptos (grupo controle) e inaptos para hepatite C do HRU, quanto aos níveis de TGP

56

**Figura 23.** Distribuição dos candidatos com resultados positivos e indeterminados para hepatite C do HRU, quanto aos níveis de TGP

57

**Figura 24.** Níveis de TGP dos doadores aptos (grupo controle) do HRU, quanto ao tipo de doação (inicial e retorno)

57

**Figura 25.** Níveis de TGP dos doadores inaptos para hepatite C do HRU, quanto ao tipo de doação (inicial e retorno)

58

**Figura 26.** Distribuição dos doadores com resultados positivos e inconclusivos no teste de triagem para hepatite C do HRU, quanto ao resultado da PCR

59

**Figura 27.** Distribuição dos candidatos com resultados positivos e negativos da PCR, quanto ao tipo de doador (inicial e de retorno)

60

**Figura 28.** Distribuição dos candidatos com resultados positivos e negativos da PCR, quanto aos níveis de TGP

60

## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1.** Prevalência estimada de hepatite C por região

.....  
22

**Tabela 2.** Taxa de inaptidão sorológica para anti-VHC no ano de 2002 em doadores de sangue, segundo as regiões geográficas do Brasil

.....  
23

**Tabela 3.** Número de doações de sangue do Hemocentro Regional de Uberaba (HRU), com sorologia não-negativa para hepatite C por ano e a prevalência em relação ao número total de doações por ano, no período de 1992 a 2005

.....  
44

**Tabela 4.** Distribuição dos doadores iniciais e de retorno entre os candidatos aptos na triagem clínica e os inaptos para hepatite C na triagem sorológica do HRU, no período de novembro de 1992 a dezembro de 2005

.....  
45

**Tabela 5.** Comportamento sorológico dos 561 doadores com sorologia não negativa para VHC no ato da doação (primeira amostra) e no retorno para repetição da sorologia (segunda amostra)

.....  
46

**Tabela 6.** Número e percentagem de doadores aptos na triagem clínica do HRU (grupo controle) e dos candidatos com resultados não negativos na primeira amostra para hepatite C, quanto ao estado civil

.....  
53

**Tabela 7.** Número e percentagem de candidatos com resultados positivos e inconclusivos nos testes de triagem para hepatite C do HRU, em relação aos resultados do teste confirmatório (PCR)

.....  
59

## ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AIDS/SIDA – Síndrome de Imunodeficiência Adquirida

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ELISA – *enzyme-linked immunosorbent assay*

HCV/VHC – vírus da hepatite C

HE – Hospital Escola

HIV/VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana

HNANB – hepatite não-A-não B

L – litro

mL – mililitro

NAT – nucleic acid test

PCR – Reação em Cadeia da Polimerase

RIBA – *recombinant immunoblot assay*

RNA – ácido ribonucléico

SUS – Sistema Único de Saúde

TGP – transaminase glutâmico pirúvica

UFTM – Universidade Federal do Triângulo Mineiro

UI – Unidade Internacional

*Resumo*



Mesmo após o desenvolvimento e utilização pelos bancos de sangue no Brasil dos testes ELISA de terceira e quarta geração para a detecção do anti-HCV, que apresentam alta sensibilidade em relação aos testes de segunda geração, a especificidade dos testes ainda permanece aquém do desejado. Devido a isso, a triagem sorológica para hepatite C utilizando técnicas imunoenzimáticas pode apresentar reações falso-positivas fazendo com que indivíduos saudáveis tenham que lidar com o estigma de um teste supostamente reagente, podendo comprometer as relações sociais e interferir com as funções diárias até o seu esclarecimento diagnóstico. Tal situação também leva a grande descarte de bolsas de sangue, com perdas financeiras para o Sistema Único de Saúde (SUS). O objetivo de nosso trabalho foi determinar, com base no teste confirmatório, a ocorrência de sorologia positiva para hepatite C, no Hemocentro Regional de Uberaba (HRU) e ainda: conhecer o perfil sorológico para a hepatite C, comparar a sua ocorrência em doadores iniciais e de retorno, analisar as características demográficas e sociais do doador em geral, comparando-as com as dos doadores inaptos por sorologia positiva ou indeterminada para o vírus da hepatite C (HCV) e comparar alterações nos níveis séricos de transaminase glutâmico-pirúvica (TGP) nos doadores aptos e nos inaptos para hepatite C. O trabalho foi realizado a partir do levantamento dos históricos dos doadores nos arquivos do HRU e dos prontuários destes no Hospital Escola (HE) da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), nos quais constavam as consultas ao ambulatório de hepatites a que foram encaminhados. Na análise estatística, foi utilizado o teste exato de Fischer ou Qui-quadrado para a comparação entre os grupos e o teste Mc Nemar para a comparação entre os testes de triagem e confirmatório. Os resultados foram considerados significantes quando a probabilidade de rejeição da hipótese de nulidade foi menor do que 5% ( $p < 0,05$ ). No período de novembro de 1992 a dezembro de 2005 foram realizadas 171027 doações de sangue no Hemocentro Regional de Uberaba, das quais 561 apresentaram sorologia não negativa para hepatite C, com prevalência global de 0,33%.

Observamos quantidade significativamente maior de doadores novos entre aqueles com inaptidão sorológica para o HCV, o que também foi observado nos candidatos do sexo masculino. Não encontramos diferenças estatisticamente significantes entre os grupos quanto à idade, cor, estado civil e procedência. A avaliação bioquímica por meio da dosagem da TGP evidenciou número significativamente maior de níveis aumentados desta no grupo de inaptos em relação ao grupo controle e níveis ainda mais marcantes naqueles com PCR positiva. Além disso, quando estratificados em doadores iniciais e de retorno, observamos que esse índice foi significativamente maior nos doadores de primeira vez tanto no grupo controle quanto no grupo de inaptos. Dos candidatos com sorologia não negativa, 24,14% (98) foram submetidos a exames confirmatórios pela reação em cadeia da polimerase (PCR), sendo que destes, apenas 34,69% (34) apresentaram resultados positivos. Assim, observamos que um número significativo de doadores inaptos sorológicos, tanto anti-HCV positivos quanto indeterminados, não tiveram confirmada a presença da infecção pelo HCV, concluindo que a inaptidão sorológica para hepatite C no HRU, na maioria das vezes, não corresponde à presença de infecção viral do doador. Selecionar um teste de triagem com o máximo de especificidade (sem comprometer a sensibilidade) e implantar algoritmos e métodos confirmatórios mais seguros diminuiria o número de doadores com reações falso-positivas, evitando assim decorrências indesejáveis aos serviços de hemoterapia e aos doadores de sangue.

Palavras-chave: hepatite C; doador de sangue; triagem sorológica; teste confirmatório.

*Abstract*

Even though the development and use by Blood Banks in Brazil of ELISA's tests of third and fourth generation for the detection of anti-HCV with higher sensitivity in relation to the tests of second generation, the specificity of those tests still remains below of the desired one. Therefore, the serological screening for hepatitis C using enzyme immunoassays can present false-positive reactions and lead healthful individuals to have to deal with the stigma of a supposed reacting test, being able to compromise the social relations and to intervene with the daily functions until its diagnostic elucidation. Such situation also takes the discarding of great number of blood bags, with financial losses for the SUS. The aim of our work was to study the serological profile of hepatitis C and to compare its occurrence in first time and repeat donors of the "Hemocentro Regional de Uberaba" (HRU); to analyze the demographic and social characteristics of the donor in general and to compare with those inapt for positive or undetermined serology for the virus of hepatitis C (HCV); to compare alterations in the levels of transaminase glutamic-pyruvic (TGP) between the apt donors and inapt donors for hepatitis C and to search, on the basis of the confirmatory test, the prevalence of positive serology for hepatitis C, from November of 1992 to December of 2005. The work was carried out using the descriptions of the donors in the archives of the HRU and of handbooks of those who were directed to the hepatitis clinic in University Hospital. For the statistics analysis, the exact test of Fischer or Qui-square for the comparison between the groups was used and the test Mc Nemar for the comparison between the screening tests and the confirmatory one. The results were considered significant when the probability of rejection of the nullity hypothesis was lesser than 5% ( $p < 0,05$ ). In the period of November of 1992 until December of 2005, were done 171027 blood donations in the HRU. Of these, 561 presented not negative serology for hepatitis C, with global occurrence of 0,33%. We observed significantly bigger amount of first time donors between those with serological inaptitude for the HCV when compared with the apt donors, what also was observed in the

candidates of the masculine sex. We did not find significant statistical differences between the groups relating the age, color, civil state and place of residence. The biochemist evaluation by dosage of the TGP evidenced bigger number of elevated levels of the enzyme in the inapt in relation to the control group. Moreover, when divided in first time and repeat donors, we observed that this index was significantly higher in the first time donors both in the control and in inapt group. Of the candidates with not negative serology, 24,14% (98) were submitted to the confirmatory examinations for the reaction in chain of polymerase (PCR), and only 34,69% (34) presented positive result. Thus, we observed that a significant number of serological inapt donors, as much anti-HCV positive as indeterminate, had not confirmed the presence of the infection for the HCV, concluding that many times the serological ineptitude for hepatitis C in the HRU does not correspond to the presence of viral infection of the donor. Selecting a test of screening with the maximum of specificity (without compromising sensitivity) and implanting more secure algorithms and confirmatory methods would diminish the number of donors with false-positive reactions having thus prevented results undesirable to the Blood Banks and to the blood donors.

Key-words: hepatitis C; blood donor; serological screening; confirmatory test.

# *1. Introdução*

### **1.1. O PROCESSO TRANSFUSIONAL**

Apesar do uso terapêutico empírico do sangue remontar à Roma antiga, da primeira transfusão de um animal para o homem ter ocorrido em 1667 e entre homens em 1818, o processo transfusional científico tem história de pouco mais de um século, sendo reconhecidas classicamente como ponto de partida a descoberta e a descrição do sistema ABO por Landsteiner em 1900. Ao longo dos anos, importantes marcos foram decisivos no sentido de se modificar conceitos até chegarmos a um complexo e sofisticado processo que incorpora conhecimentos clínico-epidemiológicos e laboratoriais (JUNQUEIRA, 1979).

A identificação da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (AIDS), do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e suas marcantes conseqüências contribuíram decisivamente para mudanças na hemoterapia, procedendo-se à revisão completa dos critérios e das indicações para o uso racional de sangue e de hemocomponentes (DODD, 1985).

Diante desse quadro e da relevância desses serviços, o Ministério da Saúde do Brasil, a exemplo da maioria dos países desenvolvidos, estabeleceu em 1988 medidas vigorosas no sentido de oferecer maior segurança aos doadores e receptores de sangue e hemoderivados, tornando obrigatório o cadastramento dos doadores de sangue, bem como a realização de exames laboratoriais no sangue coletado para as seguintes enfermidades: hepatite B, sífilis, doença de Chagas, AIDS e malária para zonas endêmicas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1988).

Hoje, no Brasil, os serviços de hemoterapia são regidos pelas normas técnicas contidas na Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 153 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), de 4 de junho de 2004, que determina o Regulamento Técnico para os procedimentos hemoterápicos, incluindo a coleta, o processamento, a

testagem, o armazenamento, o transporte, o controle de qualidade e o uso do sangue humano e seus componentes (ANVISA, 2004).

Para aumentar a segurança para o receptor de sangue e hemoderivados é exigido que os testes utilizados na triagem laboratorial apresentem alta sensibilidade. Define-se como sensibilidade de um teste diagnóstico a habilidade de detectar a doença em indivíduos realmente doentes e a especificidade pela capacidade de identificar corretamente a ausência de doença (DCEB, 1981). Porém, ainda não há disponível no mercado mundial testes sorológicos com 100% de sensibilidade e especificidade e os disponíveis, ao serem aplicados em populações onde são baixos os valores de prevalência, como candidatos a doadores de sangue, geram um percentual considerável de resultados falso-positivos (PROHASKA *et. al.*, 1992; KIM *et. al.*, 1999).

Faculta-se aos serviços de hemoterapia a realização de testes confirmatórios ou complementares, mas é de responsabilidade destes a convocação e orientação do doador com resultados de exames reagentes e o encaminhamento a serviços assistenciais para confirmação do diagnóstico e orientação terapêutica. No caso dos exames confirmatórios terem sido realizados pelo banco de sangue, é de responsabilidade deste encaminhar o paciente para a devida orientação clínica (ANVISA, 2004).

## **1.2. HEPATITE C E HEMOTRANSFUSÃO**

Com o desenvolvimento do diagnóstico sorológico específico para as hepatites A e B na década de 70, tornou-se claro que a maioria dos casos de hepatite originários de transfusão de sangue não era causada por nenhum dos agentes virais até então conhecidos. Trabalhos americanos conduzidos nas décadas de 70 e 80 mostraram risco de transmissão de hepatite não-A não-B (HNANB) em 5% a 18% das hemotransfusões (AACH *et.*

*al.*,1980; STEVENS *et. al.*,1984). Sugeriu-se que esta hepatite era causada por uma partícula viral capaz de persistir e manter a infecção por muito tempo, sendo transmitida por meio do soro ou plasma. (BRADLEY *et. al.*, 1988).

A partir de técnicas de biologia molecular, o genoma do vírus foi descoberto, tendo sido caracterizado como uma molécula de RNA similar a dos vírus da família *Flaviviridae*. A hepatite até então conhecida como HNANB, recebe a designação de hepatite C, cujo agente infeccioso é o vírus da hepatite C (HCV) (CHOO *et. al.*, 1989).

Pesquisadores descobriram que, além da transmissão pelo sangue infectado e seus hemoderivados, o HCV é transmitido também por meio do uso de drogas injetáveis, exposição percutânea (tatuagem, acidentes com materiais biológicos) e possivelmente pelo contato sexual ou doméstico com pessoas infectadas pelo HCV. Em aproximadamente 30% dos casos de hepatite C nenhum fator de risco foi identificado (BENENSON, 1992; ALTER, 1997). A transmissão vertical é rara quando comparada à hepatite B, entretanto já se demonstrou que recém-nascidos de gestantes com carga viral do HCV elevada ou co-infectadas pelo HIV apresentam maiores riscos de contágio da doença (RAKELA *et. al.*, 2003).

Segundo a Organização Mundial da Saúde, o compartilhamento de agulhas por usuários de drogas endovenosas é o principal modo de contaminação em países desenvolvidos, enquanto que, em países em desenvolvimento, a transfusão de sangue e hemoderivados ainda permanece como o mais importante mecanismo de sua transmissão (WHO, 2002).

A infecção pelo HCV tem distribuição universal e as suas altas taxas de prevalência estão diretamente relacionadas aos chamados grupos de risco (pacientes hemodialisados, receptores de múltiplas transfusões de sangue, toxicômanos).

## *Introdução*

---

Estima-se que 3% da população mundial, mais de 170 milhões de pessoas, encontram-se infectadas pelo HCV e que três a quatro milhões são infectadas anualmente. Para o Brasil, os dados apontam prevalência de aproximadamente 2,6%. (WHO, 1999).

Os índices variam nas diferentes regiões do mundo, como pode ser observado na tabela 1.

**Tabela 1.** Prevalência estimada de hepatite C por região (WHO, 1999).

| Região                | População total (milhões) | Taxa de prevalência (%) | População infectada (milhões) | Número de países com dados não avaliados |
|-----------------------|---------------------------|-------------------------|-------------------------------|--|
| Europa                | 858                       | 1,0                     | 8,9                           | 19                                       |
| Américas              | 785                       | 1,7                     | 13,1                          | 7  |
| Sudeste da Ásia       | 1500                      | 2,2                     | 32,3                          | 3  |
| Oeste do Pacífico     | 1600                      | 3,9                     | 62,2                          | 11                                       |
| Leste do Mediterrâneo | 466                       | 4,6                     | 21,3                          | 7  |
| África                | 602                       | 5,3                     | 31,9                          | 12                                       |
| Total                 | 5811                      | 3,1                     | 169,7                         | 57                                       |

Segundo dados da ANVISA quanto à prevalência de infecção pelo HCV em doadores de sangue, no ano de 2002 foi observada prevalência de 0,51% no Brasil. A prevalência por regiões pode ser observada na tabela a seguir:

**Tabela 2.** Taxa de inaptidão sorológica para anti-HCV no ano de 2002 em doadores de sangue, segundo as regiões geográficas do Brasil (ANVISA, 2002).

| Região       | Anti-HCV + |
|--------------|------------|
| Norte        | 0,62%      |
| Nordeste     | 0,69%      |
| Centro-oeste | 0,35%      |

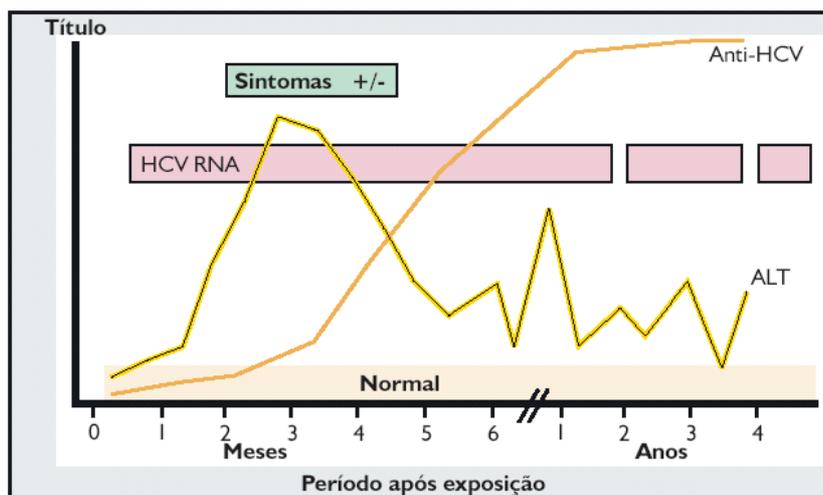
|                |       |
|----------------|-------|
| <b>Sudeste</b> | 0,47% |
| <b>Sul</b>     | 0,38% |
| <b>Total</b>   | 0,51% |

Embora a sintomatologia da hepatite C seja semelhante à das outras hepatites virais, 60% a 75% dos indivíduos infectados pelo HCV são assintomáticos e aproximadamente 20% apresentam sintomas intermitentes. As alterações bioquímicas de disfunção hepatocelular, como elevações séricas de transaminases e bilirrubinas, são mais discretas na hepatite C. Lamentavelmente, apenas uma pequena porcentagem (em torno de 20% dos casos de hepatite C) é diagnosticada pela sintomatologia ou casualmente em doação voluntária de sangue, restando um número importante de infectados sem diagnóstico (ALTER, 1997; HOOFNAGLE, 1997).

A característica mais marcante da hepatite C é que na grande maioria dos casos (50% a 85%) a infecção torna-se crônica, o que geralmente é devido à habilidade do vírus em desenvolver mutações sob pressão imunológica do hospedeiro, com rápida e contínua emergência de cepas novas chamadas quasiespécies e, conseqüentemente, evasão do sistema imune (BUKH, MILLER e PURCELL, 1995).

O período de incubação do HCV pode variar de 2 semanas a 6 meses, oscilando freqüentemente de 6 a 12 semanas. Períodos mais curtos estão geralmente associados à transmissão por hemoderivados (BENENSON, 1992; OCKNER, 1993).

O vírus pode ser identificado a partir da segunda semana de infecção, momento em que já se observa elevação da TGP. O anti-HCV porém, se torna detectável após a oitava semana (FARCI *et. al.*, 1991; CDC, 1999) (Figura 1).



**Figura 1.** Padrão sorológico da infecção aguda pelo HCV com progressão à cronicidade (CDC, 1999).

O diagnóstico laboratorial da infecção pelo HCV pode ser dividido em duas categorias principais: técnicas sorológicas que detectam o anticorpo anti-HCV e técnicas moleculares que detectam, quantificam, e/ou caracterizam o material genético de RNA do HCV no indivíduo infectado.

A escolha do teste de diagnóstico depende do objetivo da investigação e do tipo de população (alto ou baixo risco de infecção). Na triagem para o HCV em doadores de sangue, necessita-se evitar resultados falso-negativos, devendo assim ser escolhido o teste mais sensível. Entretanto, é interessante combiná-lo com um teste menos sensível, porém mais específico, que permita detecção mais precoce e redução da janela imunológica. Ao contrário, no caso de pacientes em tratamento ou para o diagnóstico naqueles com alto risco de infecção, resultados falso positivos devem ser evitados, recomendando-se a utilização de teste mais específico e confirmatório, por meio da detecção direta do vírus (BROWN, 1995; ROGGENDORF *et. al.*, 1996).

As técnicas sorológicas são amplamente utilizadas na triagem diagnóstica e baseiam-se, principalmente, na detecção de anticorpos reagentes contra proteínas recombinantes ou peptídeos sintéticos do HCV. Os testes sorológicos mais utilizados são

## *Introdução*

---

os realizados por meio de técnica imunoenzimática, o ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*), de menor custo, facilmente automatizável e em progressivo aperfeiçoamento. A sensibilidade e a especificidade dos testes disponíveis atualmente são superiores a 99% em indivíduos imunocompetentes, sendo menos sensíveis em pacientes hemodialisados ou imunocomprometidos (CHENEY *et. al.*, 2000).

O ELISA para detecção de anticorpo anti-HCV foi comercialmente disponibilizado no mundo em 1990 e as quatro gerações deste teste desenvolvidas até o momento utilizam proteínas recombinantes ou peptídeos sintéticos para a captação do anti-HCV.

O teste para detecção de anti-HCV tornou-se obrigatório na triagem sorológica dos bancos de sangue brasileiros em novembro de 1993 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1993). Alguns hemocentros o introduziram mais precocemente, como a Fundação Hemominas, que o implementou em sua rotina em 1992. Desde então, o aperfeiçoamento de técnicas e o desenvolvimento dos testes anti-HCV de segunda, terceira e quarta geração vêm incrementando progressivamente a sensibilidade e a especificidade dos mesmos, com detecção cada vez mais precoce da infecção, aumentando a eficácia da triagem sorológica e diminuindo as taxas de incidência de hepatite C pós-transfusional (FUNDAÇÃO HEMOMINAS, 1998).

O teste ELISA de primeira geração (ELISA I) (não mais utilizado na prática clínica), tinha como alvo somente um antígeno do vírus, apresentando sensibilidade de 80%. (GRETCH, LEE e COREY, 1992). Por outro lado, entre os indivíduos com sorologia positiva, 50% a 70% não apresentavam infecção (falso-positivos), evidenciando a baixa especificidade do método (GRETCH, 1997a; 1997b).

A segunda geração do teste ELISA (ELISA II) surgiu em 1992 nos Estados Unidos (ALTER, 1992), tendo incorporado duas proteínas recombinantes do HCV. Em relação ao de primeira geração, o ELISA II aumentou tanto a sensibilidade quanto a especificidade

em grupos de baixo risco para a infecção pelo HCV, como os doadores de sangue, (AACH *et. al.*, 1991; KLEINMAN *et. al.*, 1992; GRETCH, 1997a; 1997b) e em grupos de alto risco de infecção, como hepatopatas ou aqueles com história de potencial exposição ao HCV, apresentou maior sensibilidade e especificidade, identificando cerca de 95% dos pacientes infectados com o vírus (GRETCH, 1997a).

Em um estudo utilizando os ELISA I e II para avaliar amostras de sangue de doadores cujos receptores tinham desenvolvido hepatite pós-transfusional, o ELISA I identificou 78% dos doadores anti-HCV reagentes, enquanto que o de segunda geração identificou 89% (ALTER, 1992).

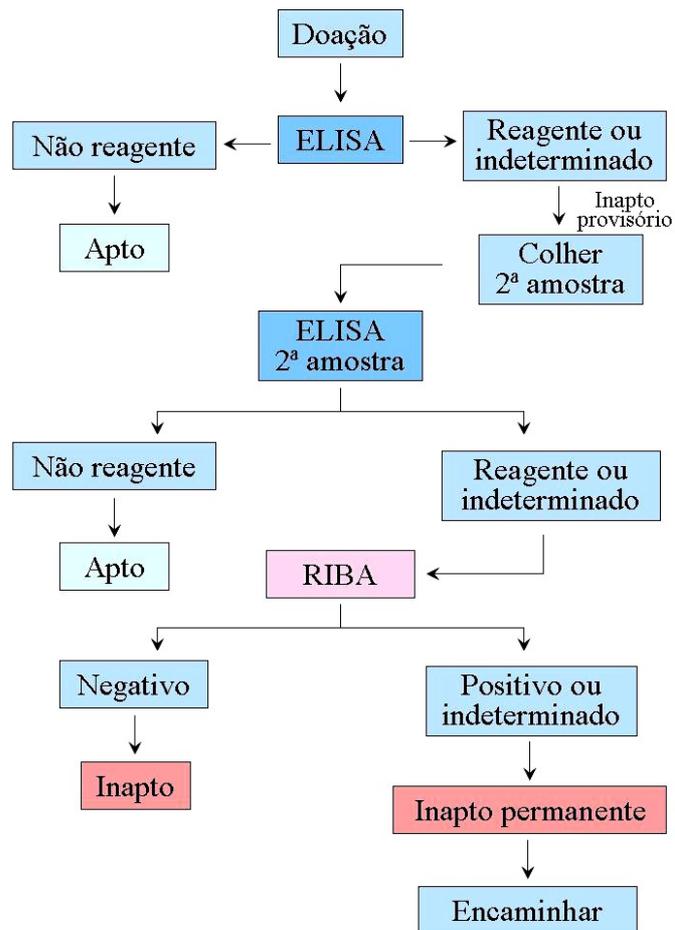
O teste ELISA de terceira geração (ELISA III) incluiu antígenos recombinantes ou peptídeos sintéticos para captura de anticorpos e adicionou um antígeno da região não estrutural do vírus. A principal vantagem dessa nova geração do teste foi a redução do tempo médio de soroconversão, que passou para 7 a 8 semanas (GRETCH, 1997a). Além disso, houve um aumento na sensibilidade para detectar infecção pelo HCV, tanto em doadores de sangue quanto em hepatopatas (CRAXI *et. al.*, 1994; UYTTENDAELE *et. al.*, 1994; BARRERA *et. al.*, 1995; KAO *et. al.*, 1996a). Em doadores de sangue, a especificidade do ELISA III parece ser semelhante (VRIELINK *et. al.*, 1997) ou até superior à do ELISA II (CRAXI *et. al.*, 1994).

Objetivando avaliar a especificidade de três kits anti-HCV ELISA, sendo dois deles de terceira geração e um de quarta, pesquisadores analisaram os resultados da aplicação destes testes em 1545 amostras na triagem sorológica de doadores de sangue, encontrando percentuais de 98,6% e 97,9% para os primeiros e 99,4% para o último. Assim, quando utilizados na rotina sorológica de doadores, esses testes poderiam gerar um número de resultados falso positivos variando de 6 a 21 por cada 1000 amostras triadas (SÁEZ-ALQUÉZAR *et. al.*, 2006).

Apesar do aperfeiçoamento dos testes das últimas gerações, a taxa de falso-positivos permanece elevada, justificando-se assim o uso de um teste complementar para auxiliar no diagnóstico da infecção. (CRAXI *et. al.*, 1994).

Um dos testes complementares desenvolvidos é o RIBA (recombinant immunoblot assay), que apresenta custo elevado e geralmente é pouco utilizados na prática médica brasileira. O teste permite a determinação dos antígenos específicos com os quais os anticorpos estão reagindo pela técnica imunoenzimática, ajudando na identificação de eventuais falso-positivos. Apesar de freqüentemente classificados como “testes confirmatórios”, não devem ser assim considerados, pois contém os mesmos antígenos sintéticos recombinantes que os da técnica imunoenzimática (GRETCH, 1997a).

Desde 2005, a Fundação Hemominas utiliza o teste RIBA, conforme o seguinte algoritmo para a triagem para hepatite C em seus candidatos:



**Figura 2.** Algoritmo para a triagem de hepatite C e liberação de bolsas de sangue utilizado na Fundação Hemominas e no Hemocentro Regional de Uberaba – Uberaba/MG

Apesar da redução do risco de transmissão dos agentes virais por transfusão de sangue e hemoderivados nas últimas décadas, ainda existem riscos permanentes como o período de pré-conversão em doadores, variantes virais, soroconversão atípica ou resposta tardia do indivíduo e erros em testes laboratoriais. Doações de sangue durante o período de janela imunológica constituem o maior fator de risco. Assim, a necessidade da detecção direta do vírus, de forma a permitir um diagnóstico precoce da infecção, levou ao desenvolvimento de testes baseados na detecção de material genético viral.

A pesquisa do RNA viral é de fundamental importância clínica na confirmação da infecção pelo HCV, podendo ainda determinar a viremia e a resposta terapêutica. Permite também a genotipagem do HCV, possibilitando a determinação de co-infecções ou reativações por cepas virais diferentes, frequentemente encontradas em pacientes com múltiplas exposições (PAWLOTSKY *et. al.*, 1998).

A determinação do RNA do HCV é realizada por meio dos testes de detecção de ácidos nucleicos (*nucleic acid test* - NAT). A PCR, técnica pioneira do NAT, é considerada padrão ouro para o diagnóstico de infecção pelo HCV (GARSON *et. al.*, 1990; WEINER *et. al.*, 1991). As técnicas de NAT permitem detectar o ácido nucleico do vírus pesquisado algumas semanas após a infecção. Alguns estudos demonstram uma redução do período de janela imunológica para 11 dias (anteriormente 22 dias) no HIV-1 e para o HCV, estudos revelam que há uma redução do tempo para a detecção da infecção de aproximadamente de 50 dias, comparado aos atuais testes baseados em anticorpos (PAWLOTSKY *et. al.*, 1998; BUSCH e KLEINMAN, 2000).

Desde o ano de 1999, alguns países como Estados Unidos, Canadá, Inglaterra e Suíça já haviam implementado técnicas de NAT na rotina da triagem sorológica para hepatite C. Nos anos seguintes, outros países como Austrália, França, Hong Kong e Espanha adotaram a mesma medida (COSTE *et. al.*, 2005).

No Brasil, a Portaria nº 262 em 2002 tornou obrigatória a inclusão do teste NAT para HIV e HCV nos Hemocentros Coordenadores, para análise de todas as amostras de sangue de doadores do país. Entretanto, justificando a impossibilidade de implantação simultânea e imediata em todos os estados, a extensão continental do país e a dificuldade de organizar o recolhimento de amostras e liberação dos resultados dos exames, além do alto custo da implantação dessa metodologia, a Portaria foi revogada, recomendando a

inclusão gradativa dos testes nos serviços de hemoterapia (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002; 2003; 2004).

A Fundação Hemominas ainda não realiza o teste NAT na triagem de seus doadores, tendo optado pela inclusão do RIBA. Nesse caso, os serviços de hemoterapia coordenados pela Fundação devem prestar adequado atendimento e aconselhamento ao doador, encaminhando-o para confirmação e/ou tratamento (ANVISA, 2004).

Técnicas utilizadas para detecção de níveis séricos elevados de transaminase glutâmico pirúvica (TGP) foram estabelecidas na triagem sorológica dos bancos de sangue dos Estados Unidos, em 1986, e no Brasil, em 1993, na tentativa de auxiliar na detecção de unidades contaminadas por vírus hepatotróficos não-A-não-B. Com a disponibilidade dos testes anti-HCV específicos, diminuiu-se a importância desse marcador indireto na prevenção da transmissão parenteral do HCV, sendo atualmente facultativa a dosagem da TGP nos hemocentros do nosso país (KOZIOL *et. al.*, 1986; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1993; 2002).

Mesmo após o desenvolvimento e utilização pelos bancos de sangue no Brasil dos testes ELISA de terceira e quarta geração para a detecção do anti-HCV, que apresentam alta sensibilidade em relação aos testes de segunda geração, a especificidade dos testes ainda permanece aquém do desejado e, quando aplicados em populações de baixo risco, como doadores de sangue, a triagem sorológica para hepatite C apresenta ainda índices preocupantes de reações falso-positivas, fazendo com que indivíduos saudáveis tenham que lidar com o estigma de um teste supostamente reagente, podendo comprometer as relações sociais e interferir com as funções diárias até o seu esclarecimento diagnóstico. Tal situação também leva a grande descarte de bolsas de sangue, com significantes perdas financeiras para o SUS (ANVISA, 2002; SALLES *et. al.*, 2003).

## *Introdução*

---

O alto índice de reações não negativas no teste ELISA, contrastando com o baixo percentual de testes confirmatórios positivos e as controvérsias na literatura sobre o real significado de um teste sorológico em doadores de sangue, motivou a realização do presente estudo.



## *2. Hipótese*

*Hipótese*

---

Existe grande número de reações falso-positivas na triagem sorológica para hepatite C no Hemocentro Regional de Uberaba - Fundação Hemominas, em Uberaba/MG.



### *3. Objetivos*

**3.1. OBJETIVO GERAL**

Avaliar o perfil sorológico para hepatite C dos doadores de sangue do Hemocentro Regional de Uberaba - Fundação Hemominas, em Uberaba/MG.

**3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Em doadores de sangue do Hemocentro Regional de Uberaba, propõe-se a:

1. Estudar o perfil sorológico para a hepatite C e comparar a sua ocorrência em doadores iniciais e de retorno;
2. Analisar as características demográficas e sociais do doador em geral e comparar com o doador inapto por sorologia positiva ou indeterminada para o vírus da hepatite C;
3. Comparar alterações nos níveis séricos de transaminase glutâmico-pirúvica (TGP) nos doadores aptos e nos inaptos para hepatite C;
4. Pesquisar, com base no teste confirmatório, a ocorrência de hepatite C, no período de novembro de 1992 a dezembro de 2005.

## *4. Materiais e Métodos*

#### **4.1. PARA A ANÁLISE DO PERFIL SOROLÓGICO PARA HEPATITE C E COMPARAÇÃO ENTRE DOADORES INICIAIS E DE RETORNO:**

##### *4.1.1. População Estudada*

Todos os doadores com sorologia positiva ou indeterminada para hepatite C, na triagem sorológica do HRU, no período de novembro de 1992 a dezembro de 2005. Para a comparação entre doadores iniciais e de retorno, estes foram assim separados:

- Doadores iniciais - aqueles que haviam comparecido ao HRU pela primeira vez,
- Doadores de retorno - que haviam doado sangue previamente não tendo apresentado reações positivas para o teste de triagem sorológica na doação ou doações anteriores.

##### *4.1.2. Coleta de Dados*

O trabalho foi realizado a partir do levantamento dos históricos destes doadores nos arquivos do HRU. Foi criado um banco de dados em planilha eletrônica no programa Microsoft Excel, com o perfil sorológico de cada doador.

##### *4.1.3. Análise Estatística*

Os dados foram analisados com o programa GraphPad InStat® versão 3.06 para Windows, utilizando o teste exato de Fisher ou o Qui-quadrado (quando a amostra era muito grande) para a comparação do grupo de doadores novos e retorno e o teste Spearman para a análise da variação do perfil dos doadores (novos ou de retorno) em relação ao tempo. Para a avaliação da alteração do perfil sorológico dos testes na primeira e na segunda amostra da triagem para hepatite C, foi utilizado o teste McNemar, utilizando o programa SigmaStat© versão 3,11 para Windows. As tabelas com os valores utilizados

para a análise estão no anexo 3. Os resultados foram considerados significativos quando a probabilidade de rejeição da hipótese de nulidade foi menor do que 5% ( $p < 0,05$ ).

## **4.2. PARA A ANÁLISE DAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E SOCIAIS DOS DOADORES:**

### *4.2.1. População e Dados Estudados*

Todos os doadores com sorologia positiva ou indeterminada para hepatite C, na triagem sorológica do Hemocentro Regional de Uberaba - Fundação Hemominas, em Uberaba/MG, no período de novembro de 1992 a dezembro de 2005. As características demográficas e sociais foram avaliadas quanto à:

- Gênero: masculino e feminino.
- Idade: de 18 a 29 anos e aqueles com idade igual ou maior que 30 anos - faixa de corte escolhida devido à maior susceptibilidade de contágio daqueles que nasceram na época em que não havia o nível de preocupação atual quanto à esterilização de materiais médicos e odontológicos, além de ser a faixa escolhida pelo HRU para avaliar os candidatos quanto à idade, em relação a ocorrência das diversas doenças passíveis de transmissão transfusional.
- Cor: branca e não-branca.
- Estado Civil: solteiro, casado e outros tipos de relacionamento.
- Procedência: Uberaba e não-Uberaba.

### *4.2.2. Coleta de Dados*

Os valores quanto ao gênero e faixa etária dos doadores aptos foram obtidos consultando o banco de dados do HRU. Para a análise das características quanto à cor da

pele, estado civil e local onde residem dos doadores aptos, foi criado um grupo controle com 490 doadores, selecionados por pareamento com o número anual de doadores novos e de retorno inaptos para hepatite C.

Foi elaborado um banco de dados em planilha eletrônica no programa Microsoft Excel, com as características de cada doador.

#### *4.2.3. Análise Estatística*

Os dados foram analisados com o programa GraphPad InStat® versão 3.06 para Windows, utilizando o teste exato de Fisher ou o Qui-quadrado (quando a amostra era muito grande) para a comparação dos grupos. As tabelas com os valores utilizados para a análise estão no anexo 3. Os resultados foram considerados significativos quando a probabilidade de rejeição da hipótese de nulidade foi menor do que 5% ( $p < 0,05$ ).

### **4.3. PARA A COMPARAÇÃO DAS ALTERAÇÕES NOS NÍVEIS SÉRICOS DE TRANSAMINASE GLUTÂMICO PIRÚVICA (TGP):**

#### *4.3.1. População Estudada*

Nos doadores aptos os níveis séricos de TGP foram avaliados nos candidatos do grupo controle e nos doadores inaptos que apresentaram reações não negativas para hepatite C nos anos de 1994 a 2002, período no qual o HRU realizava rotineiramente a dosagem da TGP.

#### *4.3.2. Coleta de Dados*

Foi elaborado um banco de dados em planilha eletrônica no programa Microsoft Excel com o gênero, o tipo de doador (inicial ou retorno) e o valor referente à dosagem da

TGP de cada doador. Para os homens, os valores normais foram considerados até 32UI/mL e para as mulheres até 24UI/mL de acordo com o estipulado pela WHO em 1999 (WHO, 1999).

#### *4.3.3. Análise Estatística*

Os dados foram analisados com o programa GraphPad InStat® versão 3.06 para Windows, utilizando o teste exato de Fisher para a comparação dos grupos. As tabelas com os valores utilizados para a análise estão no anexo 3. Os resultados foram considerados significativos quando a probabilidade de rejeição da hipótese de nulidade foi menor do que 5% ( $p < 0,05$ ).

### **4.4. PARA A PESQUISA DA PREVALÊNCIA DE SOROLOGIA POSITIVA PARA HEPATITE C COM BASE NO TESTE CONFIRMATÓRIO:**

#### *4.4.1. População Estudada*

Doadores com sorologia positiva ou indeterminada para hepatite C, na triagem sorológica do HRU, no período de novembro de 1992 a dezembro de 2005.

#### *4.4.2. Coleta de Dados*

Com o nome e a data de nascimento no histórico de cada doador, foi encontrado o número do Registro Geral (RG) no HE da UFTM da maioria destes candidatos. A partir do RG foi possível verificar o comparecimento ou não dos candidatos encaminhados pelo HRU ao Ambulatório de Hepatites da Disciplina de Gastroenterologia da UFTM, analisando os seus prontuários no Serviço de Arquivos Médicos (SAME). Nos prontuários encontrados, foram procuradas informações sobre a realização de testes confirmatórios

para hepatite C pelos candidatos. Em 74 destes encontramos o resultado de testes confirmatórios de PCR qualitativa.

Para aumentar a amostra em estudo, candidatos com sorologia não negativa para hepatite C no período de 2002 a 2005, que não compareceram ao serviço no Ambulatório de Hepatites e/ou não realizarem a PCR, foram convidados por telefonema a participar do projeto. Quatorze doadores compareceram e foram devidamente informados sobre a pesquisa a ser realizada. Após consentimento informado e assinado (Anexo 1), foram submetidos à punção venosa para realização do teste confirmatório (PCR qualitativa) para hepatite C.

#### *4.4.3. Coleta da Amostra de Sangue e Realização dos Testes*

A coleta das amostras de sangue foi realizada pela equipe de coleta do Laboratório Jorge Furtado (Uberaba/MG), que encaminhou as amostras para o Laboratório Fleury (São Paulo/SP). Os testes confirmatórios foram realizados por meio da detecção do RNA do HCV no plasma, utilizando-se o método RT-PCR qualitativa, com o kit comercial “Amplicor HCV” da Roche Diagnostics Systems, versão 2.0, com limite inferior de detecção de 50 UI/mL.

#### *4.4.4. Informação dos Resultados*

Os candidatos foram convidados a retornar a uma nova reunião para a informação dos resultados. Aqueles que apresentaram resultados negativos receberam alta e os com reações confirmadamente positivas foram encaminhados ao Ambulatório de Hepatites no Ambulatório Maria da Glória, para a devida orientação terapêutica.

#### *4.4.5. Análise Estatística*

Foi montado um banco de dados em planilha eletrônica no programa Microsoft Excel com os resultados. A comparação dos resultados dos testes de triagem e confirmatório, foi realizada com o teste McNemar, utilizando o programa SigmaStat© versão 3,11 para Windows. A análise dos resultados quanto ao tipo de doador (inicial ou retorno) foi realizada com o programa GraphPad InStat® versão 3.06 para Windows, utilizando o teste exato de Fisher para a comparação dos grupos. As tabelas com os valores utilizados para a análise estão no anexo 3. As análises foram consideradas significativas quando a probabilidade de rejeição da hipótese de nulidade foi menor do que 5% ( $p < 0,05$ ).

#### **4.5. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS:**

O protocolo deste estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro, atual UFTM (Anexo 2). A autorização para participação no estudo foi obtida por meio de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, onde constam detalhes da execução da pesquisa. Os candidatos convidados tiveram livre escolha na sua decisão.

## *5. Resultados*

**5.1. INAPTIDÃO PARA HEPATITE C NA TRIAGEM SOROLÓGICA**

No período de novembro de 1992 a dezembro de 2005 foram realizadas 171.027 doações de sangue no Hemocentro Regional de Uberaba. Destas, 561 apresentaram sorologia não negativa para hepatite C, com ocorrência global de 0,33%.

Avaliada ao longo destes quatorze anos, verificamos queda gradativa desta ocorrência (Tabela 3).

**Tabela 3.** Número de doações de sangue do Hemocentro Regional de Uberaba (HRU), com sorologia não-negativa para hepatite C e a ocorrência em relação ao número total de doações por ano, no período de 1992 a 2005.

| <b>Ano</b>   | <b>Aptas (triagem clínica)</b> | <b>Inaptas (hepatite C)</b> | <b>Ocorrência (%)</b> |
|--------------|--------------------------------|-----------------------------|-----------------------|
| 1992*        | 695                            | 5                           | 0,72                  |
| 1993         | 4038                           | 52                          | 1,29                  |
| 1994         | 4481                           | 36                          | 0,80                  |
| 1995         | 7968                           | 42                          | 0,53                  |
| 1996         | 10382                          | 48                          | 0,46                  |
| 1997         | 13628                          | 47                          | 0,34                  |
| 1998         | 15850                          | 68                          | 0,43                  |
| 1999         | 16922                          | 136                         | 0,80                  |
| 2000         | 16996                          | 27                          | 0,16                  |
| 2001         | 15621                          | 28                          | 0,18                  |
| 2002         | 15892                          | 19                          | 0,12                  |
| 2003         | 16126                          | 12                          | 0,07                  |
| 2004         | 16167                          | 22                          | 0,14                  |
| 2005         | 16261                          | 19                          | 0,12                  |
| <b>Total</b> | <b>171027</b>                  | <b>561</b>                  | <b>0,33</b>           |

\* Novembro e dezembro de 1992.

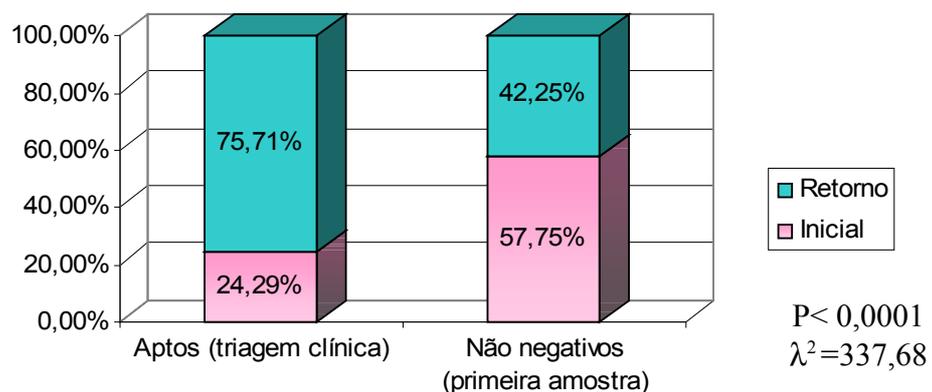
## Resultados

Observamos mudança significativa do perfil dos doadores, com aumento significativo do número de doadores de retorno ao longo dos anos, com  $p < 0,0001$ . Enquanto estes representavam, entre 1992 e 1995, apenas 46,57%, nos três últimos anos foram responsáveis por 81,31% das doações no serviço (Anexo 3).

A distribuição dos doadores em iniciais e de retorno evidenciou prevalência de inaptidão sorológica de 0,77% e 0,18%, respectivamente (Tabela 4 e Figura 3).

**Tabela 4.** Distribuição dos doadores iniciais e de retorno entre os candidatos aptos na triagem clínica e os inaptos para hepatite C na triagem sorológica do HRU, no período de novembro de 1992 a dezembro de 2005.

|   | Inicial |       | Retorno |       | Total  |     |
|---|---------|-------|---------|-------|--------|-----|
|   | No.     | %     | No.     | %     | No.    | %   |
| <b>Aptos (triagem clínica)</b>          | 41541   | 24,29 | 129486  | 75,71 | 171027 | 100 |
| <b>Não negativos (primeira amostra)</b> | 324     | 57,75 | 237     | 42,25 | 561    | 100 |
| <b>Prevalência</b>                      | 0,77%   |       | 0,18%   |       | 0,33%  |     |



**Figura 3.** Distribuição dos doadores aptos na triagem clínica e dos inaptos na primeira amostra para hepatite C do HRU, quanto ao tipo de doador (inicial e de retorno).

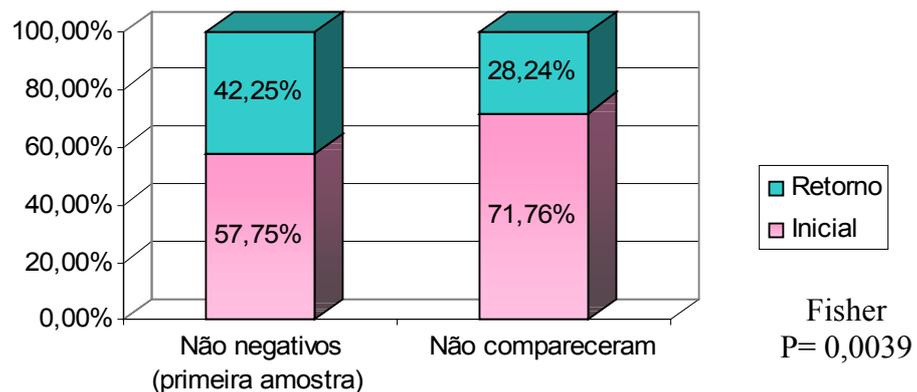
## Resultados

Convocados os 561 inaptos sorológicos para repetição dos testes, foi observado um índice de comparecimento de 76,7%. Os resultados obtidos estão representados na tabela 5.

**Tabela 5.** Comportamento sorológico dos 561 doadores com sorologia não negativa para HCV no ato da doação (primeira amostra) e no retorno para repetição da sorologia (segunda amostra).

| Anti-HCV<br>1ª amostra | 2ª amostra |       |               |       |          |      | Total |     |
|------------------------|------------|-------|---------------|-------|----------|------|-------|-----|
|                        | Positivo   |       | Indeterminado |       | Negativo |      |       |     |
|                        | No.        | %     | No.           | %     | No.      | %    | No.   | %   |
| <b>Positivo</b>        | 332        | 85,57 | 34            | 8,76  | 22       | 5,67 | 388   | 100 |
| <b>Indeterminado</b>   | 13         | 30,95 | 27            | 64,29 | 2        | 4,76 | 42    | 100 |
| <b>Total</b>           | 345        | 80,23 | 61            | 14,19 | 24       | 5,58 | 430   | 100 |

Observamos índices de comparecimento para a segunda amostra significativamente menores no grupo de doadores iniciais em relação aos de retorno (Figura 4).

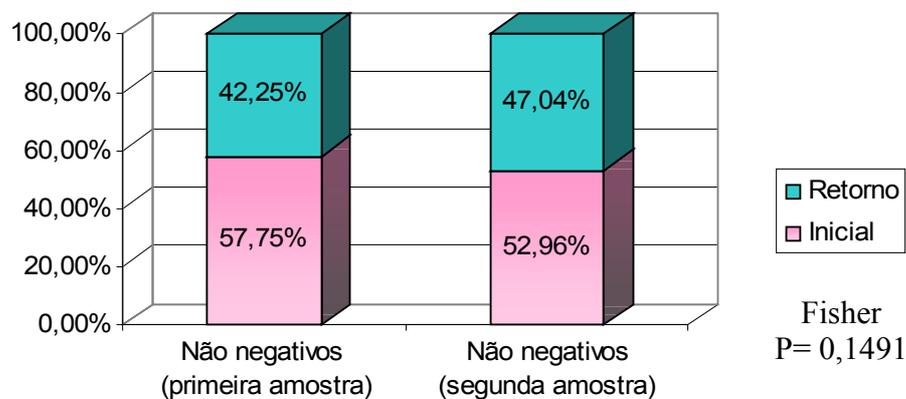


**Figura 4.** Índice de comparecimento dos doadores convocados para a repetição dos testes sorológicos para hepatite C ao HRU, quanto ao tipo de doador (inicial e de retorno).

## Resultados

Dos 338 doadores com sorologia positiva que retornaram para a coleta da segunda amostra, 5,67% negativaram o teste, 8,76% apresentaram sorologia indeterminada e 85,57% permaneceram com a sorologia positiva. Entre os 42 indeterminados que retornaram, 4,76% foram negativos, 30,95% tornaram-se positivos e 64,29% mantiveram-se com sorologia indeterminada. A mudança do perfil sorológico, apesar de mais acentuada entre aqueles com sorologia indeterminada, foi estatisticamente significativa nos dois grupos ( $p < 0,0001$ ).

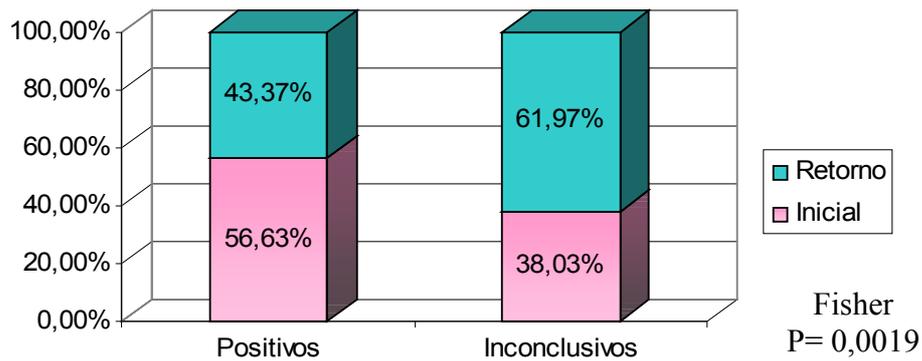
A avaliação global do comportamento sorológico dos doadores frente aos resultados da sorologia no momento da doação e no retorno (segunda amostra) não evidenciou diferença significativa nos dois grupos (iniciais e de retorno) (Figura 5).



**Figura 5.** Distribuição dos doadores inaptos na primeira e daqueles que permaneceram inaptos na segunda amostra para hepatite C do HRU, quanto ao tipo de doador (inicial e de retorno).

A maior ocorrência de reações indeterminadas foi verificada no grupo de doadores de retorno (61,97%) (Figura 6).

## Resultados

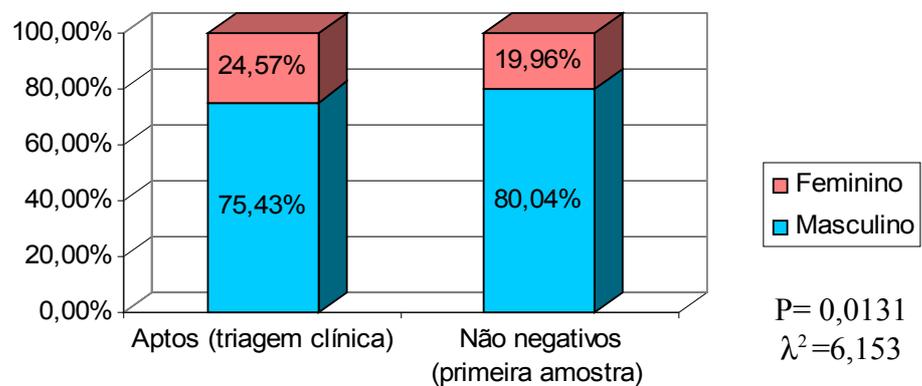


**Figura 6.** Distribuição dos doadores com resultados positivos e inconclusivos (pelo menos uma reação indeterminada) no teste de triagem para hepatite C do HRU, quanto ao tipo de doador (inicial e de retorno).

## 5.2. PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS DOADORES INAPTOS PARA HEPATITE C

### 5.2.1. Gênero

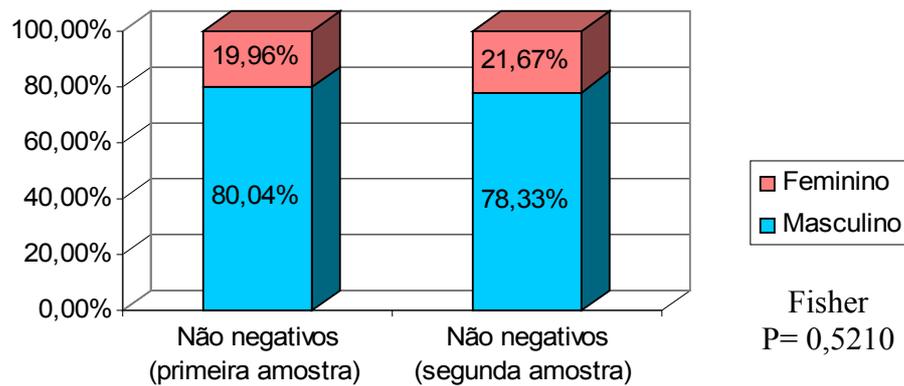
Analisados quanto ao gênero, observamos que o índice de inaptidão sorológica para o HCV no sexo masculino foi significativamente maior que no sexo feminino ( $p=0,0131$ ) (Figura 7).



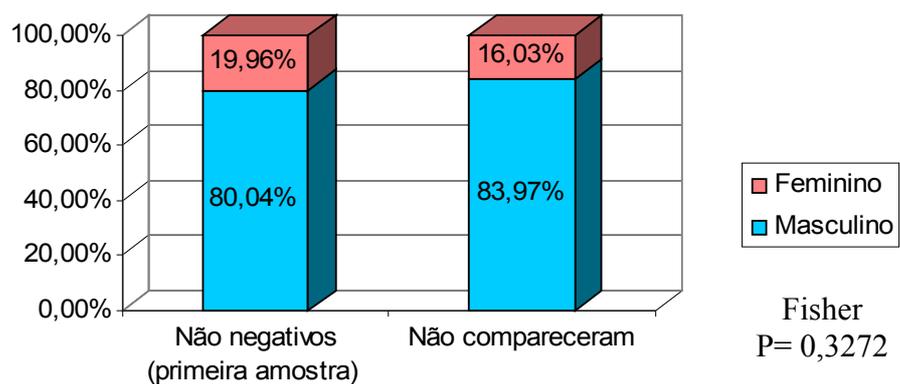
**Figura 7.** Distribuição de doadores aptos na triagem clínica e dos inaptos na primeira amostra da triagem para hepatite C do HRU, quanto ao gênero.

## Resultados

Não observamos mudança significativa do comportamento sorológico quando da repetição da sorologia, tanto em relação ao índice de positividade quanto ao de não comparecimento à convocação para repetição do teste (Figuras 8 e 9).



**Figura 8.** Distribuição dos doadores inaptos na primeira e na segunda amostra para hepatite C do HRU, quanto ao gênero.

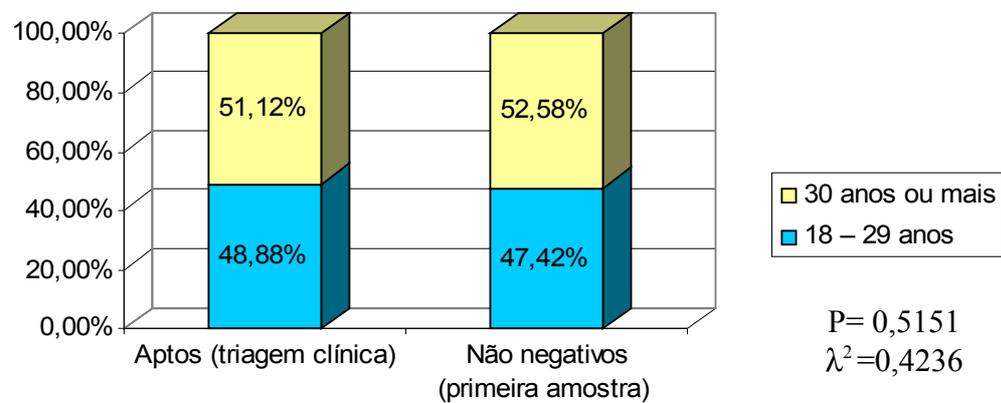


**Figura 9.** Índice de comparecimento dos doadores convocados para a repetição dos testes sorológicos para hepatite C ao HRU, quanto ao gênero.

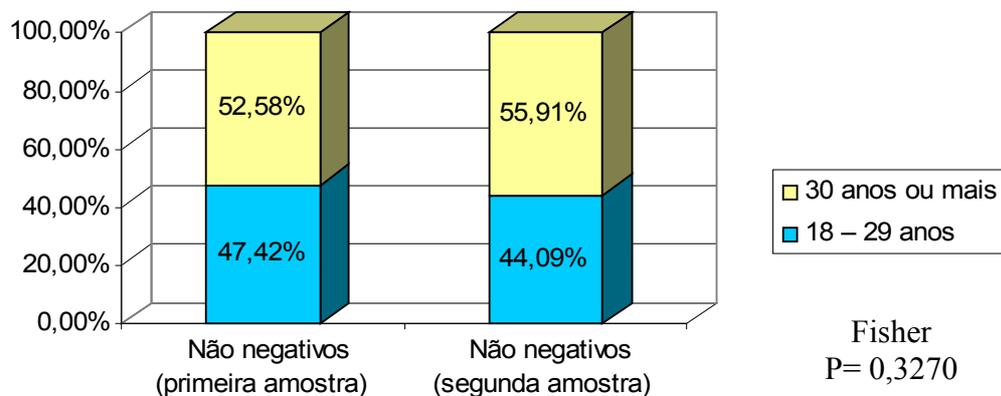
## Resultados

### 5.2.2. Faixa Etária

Não observamos diferença do comportamento sorológico dos doadores na primeira amostra quando estratificados nas faixas etárias de 18 a 29 anos e  $\geq 30$  anos. (Figura 10). Comportamento semelhante foi observado à repetição do teste (Figura 11).



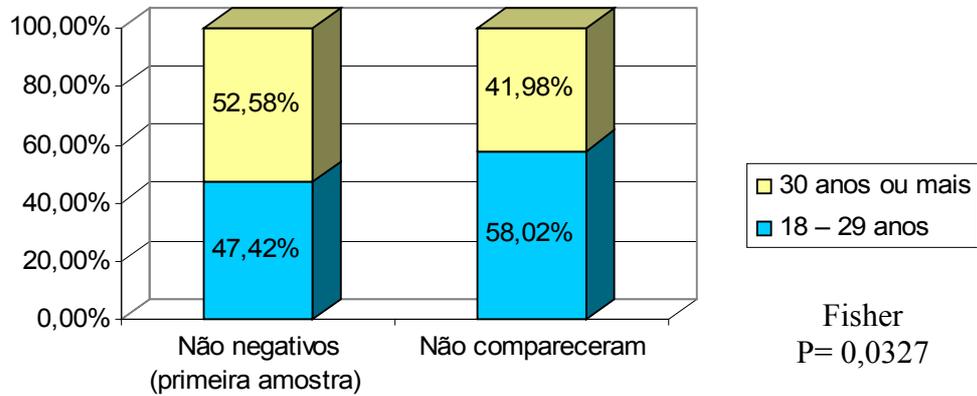
**Figura 10.** Distribuição dos doadores aptos na triagem clínica e dos inaptos na primeira amostra para hepatite C do HRU, quanto às faixas etárias de 18 a 29 anos e  $\geq 30$  anos.



**Figura 11.** Distribuição dos doadores inaptos na primeira e na segunda amostra para hepatite C do HRU, quanto às faixas etárias de 18 a 29 anos e  $\geq 30$  anos.

## Resultados

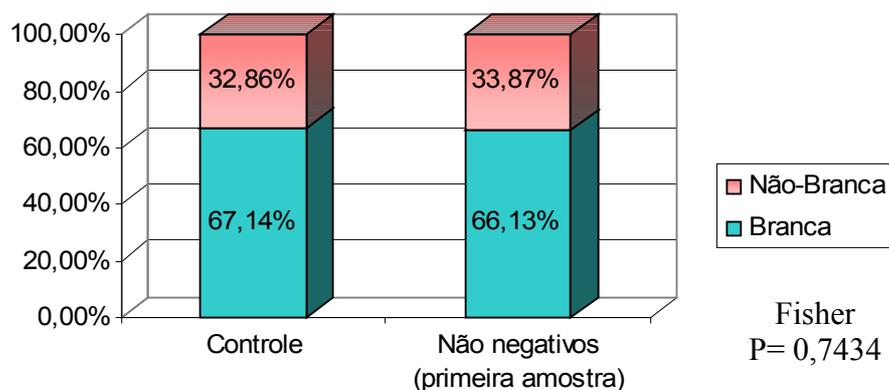
Observamos porém, índices de comparecimento para a coleta da segunda amostra significativamente menores no grupo mais jovem ( $p=0,0327$ ) (Figura 12).



**Figura 12.** Índice de comparecimento dos doadores convocados para a repetição dos testes sorológicos para hepatite C no HRU, quanto às faixas etárias de 18 a 29 anos e  $\geq 30$  anos.

### 5.2.3. Cor da Pele

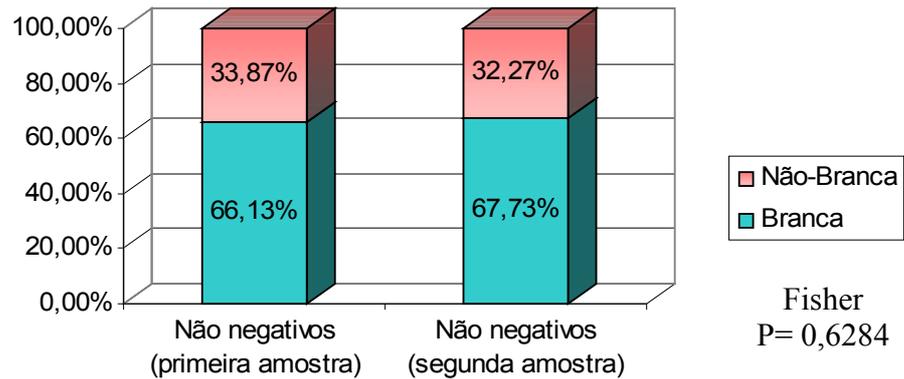
Estratificados quanto à cor, em brancos e não brancos, não observamos diferenças entre aqueles que apresentaram sorologia não negativa na primeira amostra em relação ao controle (Figura 13).



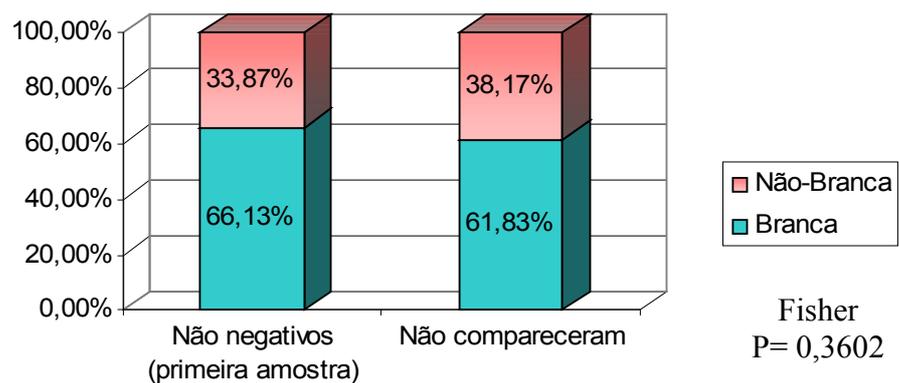
**Figura 13.** Distribuição dos doadores do grupo controle e os inaptos na primeira amostra da triagem para hepatite C do HRU, quanto à cor da pele.

## Resultados

Verificamos que esse comportamento se manteve inalterado à repetição dos exames, bem como no índice de comparecimento para a segunda amostra (Figuras 14 e 15).



**Figura 14.** Distribuição dos doadores inaptos na primeira e na segunda amostra para hepatite C do HRU, quanto à cor da pele.



**Figura 15.** Índice de comparecimento dos doadores convocados para a repetição dos testes sorológicos para hepatite C no HRU, quanto à cor da pele.

## Resultados

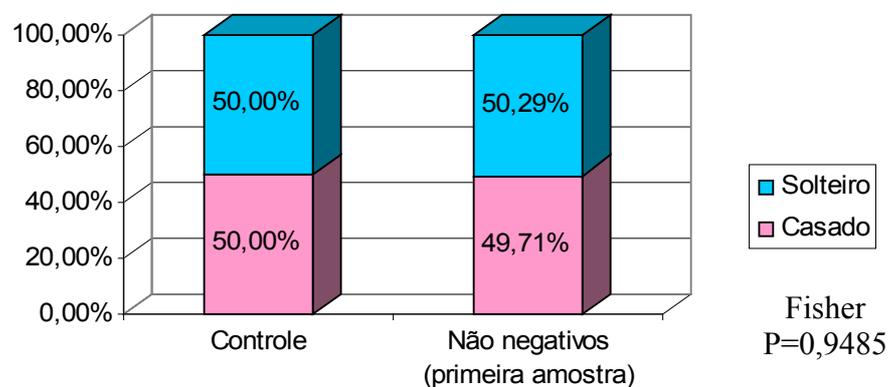
### 5.2.4. Estado Civil

A distribuição dos doadores quanto ao estado civil evidenciou que entre aqueles que apresentaram sorologia não negativa para hepatite C, 45,81% eram solteiros, 45,26% casados e 8,91% referiam outra forma de relacionamento (Tabela 6).

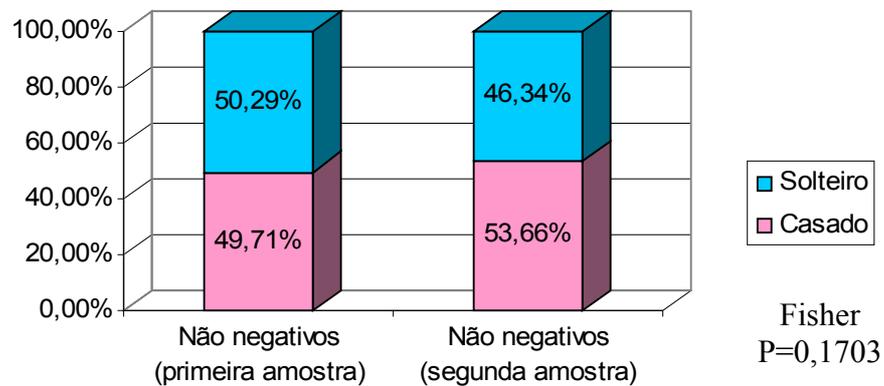
**Tabela 6.** Número e percentagem de doadores aptos na triagem clínica do HRU (grupo controle) e dos candidatos com resultados não negativos na primeira amostra para hepatite C, quanto ao estado civil.

| Doador/estado civil                     | Solteiro |       | Casado |       | Outros |      | Total |     |
|---|----------|-------|--------|-------|--------|------|-------|-----|
|   | No.      | %     | No.    | %     | No.    | %    | No.   | %   |
| <b>Aptos (controle)</b>                 | 225      | 45,92 | 225    | 45,92 | 40     | 8,16 | 490   | 100 |
| <b>Não negativos (primeira amostra)</b> | 257      | 45,81 | 254    | 45,28 | 50     | 8,91 | 561   | 100 |

Estratificados apenas os solteiros e casados, observamos que não houve diferença significativa entre os grupos não negativos e controle e entre os resultados da primeira e da segunda amostra. (Figuras 16 e 17)

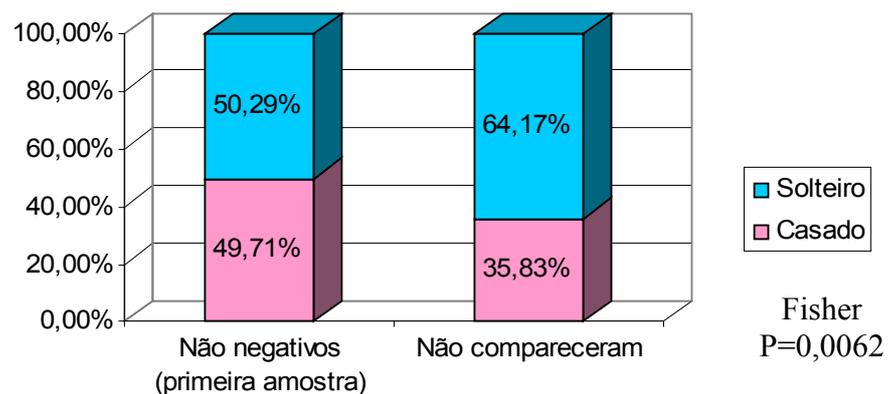


**Figura 16.** Distribuição dos doadores do grupo controle e os inaptos na primeira amostra da triagem para hepatite C do HRU, quanto ao estado civil (casados e solteiros).



**Figura 17.** Distribuição dos doadores inaptos na primeira e na segunda amostra para hepatite C do HRU, quanto ao estado civil (casados e solteiros).

Quanto ao índice de retorno para a coleta da segunda amostra dos solteiros e casados, observamos que os primeiros apresentaram taxa de não comparecimento significativamente maior que os casados (Figura 18).

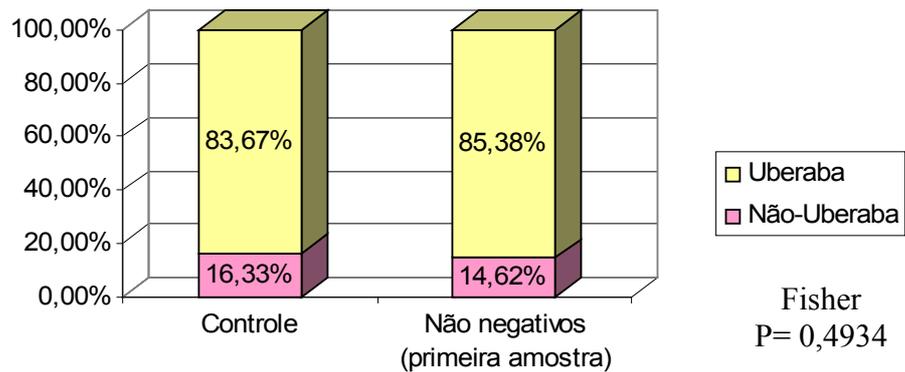


**Figura 18.** Índice de comparecimento dos doadores convocados para a repetição dos testes sorológicos para hepatite C no HRU, quanto ao estado civil (casados e solteiros).

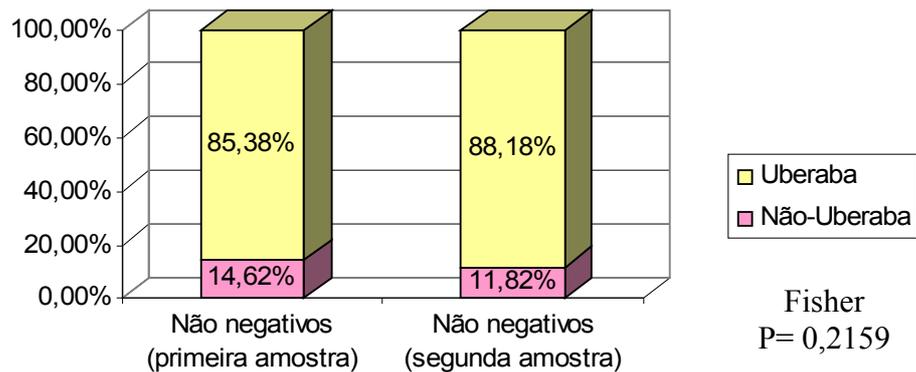
### 5.2.5. Local de Residência

## Resultados

Quanto ao local de residência, não observamos diferenças significativas entre o grupo controle e aqueles com sorologia não negativa à primeira amostra ( $p=0,4934$ ), bem como entre estes e os não negativos à repetição dos testes ( $p=0,2159$ ) (Figuras 19 e 20).

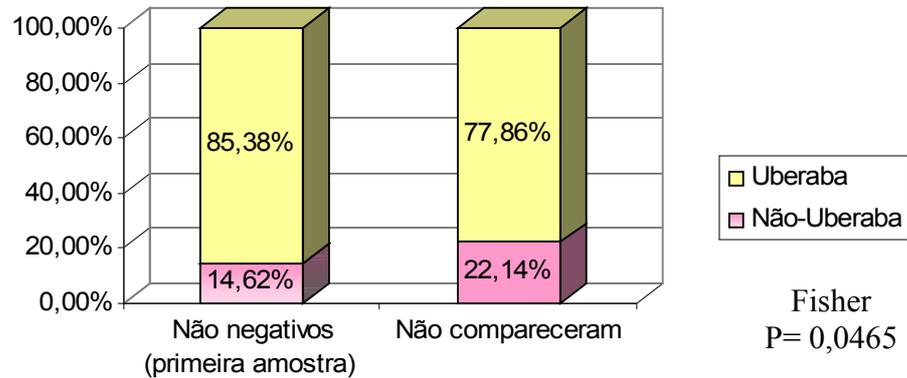


**Figura 19.** Distribuição dos doadores do grupo controle e os inaptos na primeira amostra da triagem para hepatite C do HRU, quanto à cidade em que residem.



**Figura 20.** Distribuição dos doadores inaptos na primeira e na segunda amostra para hepatite C do HRU, quanto à cidade em que residem.

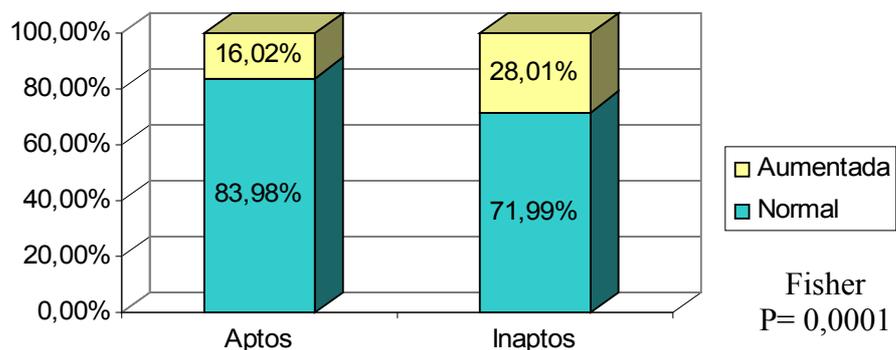
Observamos entretanto diferenças estatisticamente significantes quanto ao índice de retorno ( $p= 0,0465$ ) (Figura 21).



**Figura 21.** Índice de comparecimento dos doadores convocados para a repetição dos testes sorológicos para hepatite C ao HRU, quanto à cidade em que residem.

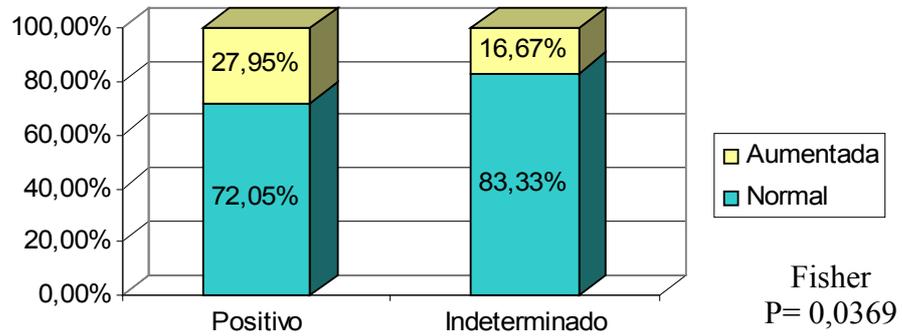
### 5.3. NÍVEIS DE TRANSAMINASE GLUTÂMICO PIRÚVICA (TGP)

A avaliação bioquímica por meio da dosagem da TGP evidenciou número estatisticamente maior de níveis aumentados desta no grupo de inaptos em relação ao grupo controle (Figura 22).



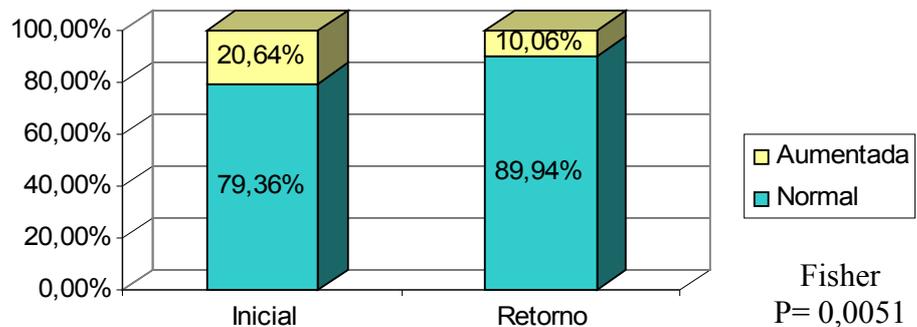
**Figura 22.** Distribuição dos candidatos aptos (grupo controle) e inaptos para hepatite C do HRU, quanto aos níveis de TGP.

Observamos ainda que os doadores com ELISA positivo apresentaram ocorrência significativamente maior desta transaminase quando comparada com aqueles indeterminados ( $p=0,0369$ ) (Figura 23).

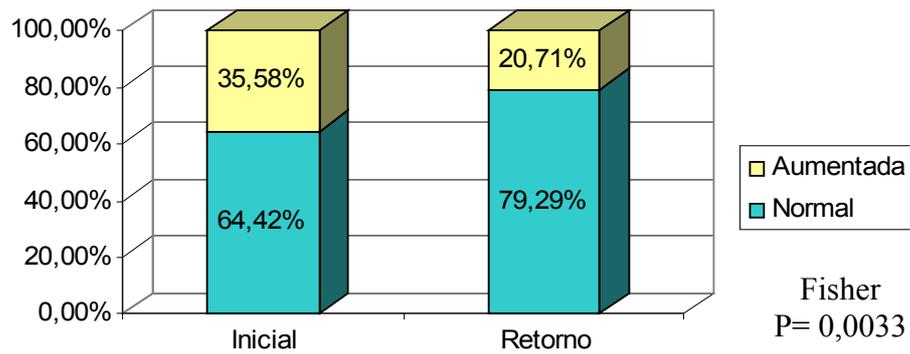


**Figura 23.** Distribuição dos candidatos com resultados positivos e indeterminados para hepatite C do HRU, quanto aos níveis de TGP.

Estratificados nos grupos de doadores iniciais e de retorno, observamos que esse índice foi significativamente maior nos doadores de primeira vez tanto no grupo controle ( $p= 0,0051$ ) quanto no grupo de inaptos ( $p= 0,0033$ ) (Figuras 24 e 25).



**Figura 24.** Níveis de TGP dos doadores aptos (grupo controle) do HRU, quanto ao tipo de doação (inicial e retorno).



**Figura 25.** Níveis de TGP dos doadores inaptos para hepatite C do HRU, quanto ao tipo de doação (inicial e retorno).

#### 5.4. TESTE CONFIRMATÓRIO - REAÇÃO EM CADEIA DA POLIMERASE (PCR)

Dos 406 doadores que apresentaram sorologia repetidamente não-negativa e que foram encaminhados ao Ambulatório de Hepatites, juntamente com aqueles que aceitaram participar do projeto, noventa e oito (24,14%) foram submetidos a exames confirmatórios pela reação em cadeia da polimerase (PCR), sendo que destes, apenas 34 (34,69%) apresentaram resultados positivos.

Entre os 34 doadores com PCR positiva, 94,12% eram anti-HCV repetidamente positivos e dois (5,88%) apresentaram sorologia inconclusiva.

O comportamento dos resultados da PCR frente aos testes anti-HCV positivos e inconclusivos está representado na tabela 7.

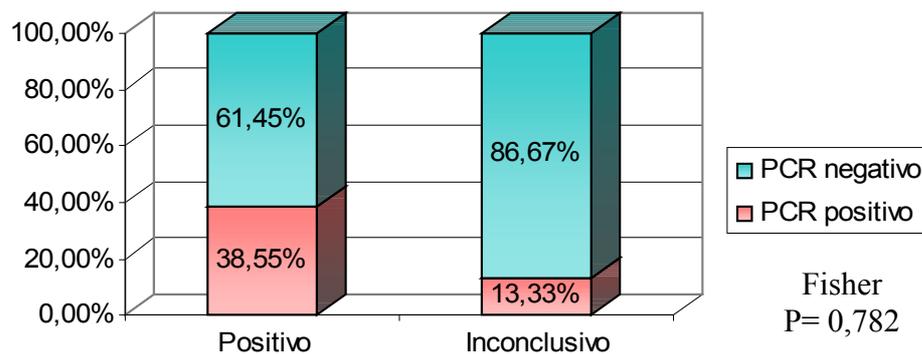
**Tabela 7** – Número e porcentagem de candidatos com resultados positivos e inconclusivos nos testes de triagem para hepatite C do HRU, em relação aos resultados do teste confirmatório (PCR).

## Resultados

| Anti-HCV / PCR | Positivo |       | Negativo |       | TOTAL |     |
|----------------|----------|-------|----------|-------|-------|-----|
|                | No.      | %     | No.      | %     | No.   | %   |
| Positivo       | 32       | 38,55 | 51       | 61,45 | 83    | 100 |
| Inconclusivo*  | 2        | 13,33 | 13       | 86,67 | 15    | 100 |
| TOTAL          | 34       | 34,69 | 64       | 65,31 | 98    | 100 |

\*pelo menos uma reação indeterminada

Apesar dos doadores ELISA positivos terem apresentado maior índice de PCR positivo que os indeterminados, a diferença não foi estatisticamente significativa ( $p=0,782$ ) (Figura 26).

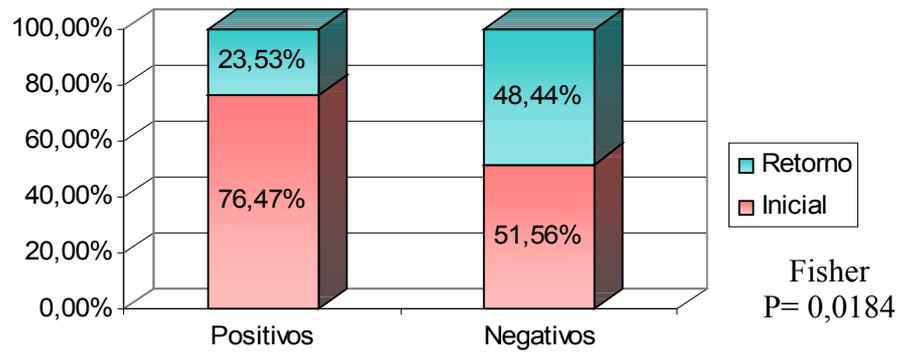


**Figura 26.** Distribuição dos doadores com resultados positivos e inconclusivos no teste de triagem para hepatite C do HRU, quanto ao resultado da PCR.

Observamos que um número significativo de doadores inaptos sorológicos, tanto anti-HCV positivos quanto indeterminados, não tiveram confirmada a presença da infecção pelo HCV ( $p<0,0001$ ).

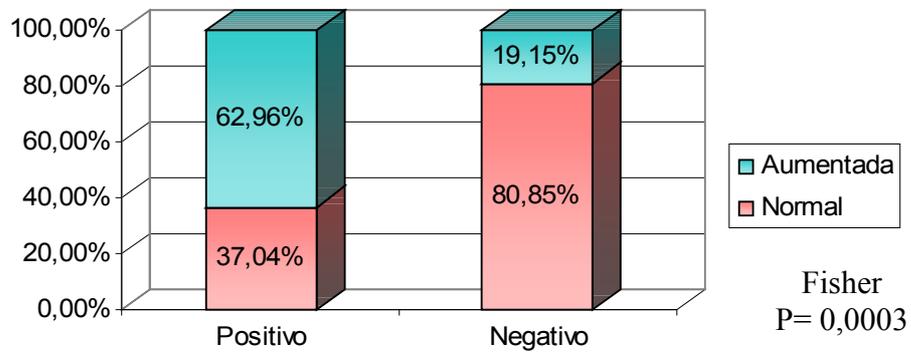
Analisados quanto ao tipo de doação (inicial e de retorno), observamos índice de positividade significativamente maior nos primeiros ( $p= 0,0184$ ) (Figura 27).

## Resultados



**Figura 27.** Distribuição dos candidatos com resultados positivos e negativos da PCR, quanto ao tipo de doador (inicial e de retorno).

Observamos ainda que níveis de TGP alterados foram significativamente maiores nos doadores PCR positivos ( $p=0,0003$ ) (Figura 28).



**Figura 28.** Distribuição dos candidatos com resultados positivos e negativos da PCR, quanto aos níveis de TGP.



## *6. Discussão*



### **6.1. INAPTIDÃO PARA HEPATITE C NA TRIAGEM SOROLÓGICA**

Após o desenvolvimento e a comercialização de testes para a detecção de anticorpos anti-HCV, muitos estudos foram realizados para determinar a prevalência da infecção pelo HCV na população geral, sendo a maioria deles realizada em doadores voluntários de sangue.

Dados encontrados por pesquisadores de outros países para essa prevalência nos bancos de sangue estão em torno de 0,16% na América do Norte (ALTER, 1997), 0,35% na Inglaterra (MUTIMER *et. al.*, 1995), 0,40% no Líbano (IRANI-HAKIME *et. al.*, 2006), 0,41% no sul da África (TUKER *et. al.*, 1997), 0,97 no México (CHIQUETE *et. al.*, 2005), 1,37% na Tailândia (WIWANITKIT, 2005) e 2,1% na Indonésia (SULAIMAN *et. al.*, 1995).

Já no Brasil, um estudo realizado por Leite e colaboradores (1992) encontrou no ano de 1990, prevalência de 3,1% de anticorpos anti-HCV em doadores de sangue no Rio de Janeiro; Gonçalves Jr. e colaboradores (1993) encontraram 2,6% em Campinas; Paltanin e Reiche (2002) 0,9% no Paraná e Brandão e colaboradores (2002) 1,1% nos anos de 1995 e 1996 na região sudeste.

Em estudo realizado no Hemocentro de Ribeirão Preto, 1,2% dos testes de triagem foram reagentes para o anti-HCV, nos anos de 1996 a 2001 (VALENTE *et. al.*, 2005), enquanto que na fundação Pró-Sangue/ Hemocentro de São Paulo, esses índices variaram de 1,8% a 0,7% no período de 1991 a 2001 (SALLES *et. al.*, 2003). No período de 1992 a 2005, verificamos em nosso estudo uma ocorrência de inaptos para hepatite C inferior à encontrada em vários bancos de sangue do país, qual seja 0,91% de 1992 a 1994 e 0,11% de 2003 a 2005, com ocorrência global de 0,33%.

O Relatório de Produção da rede hemoterápica brasileira apresentou, em 2002, taxa de inaptidão sorológica para esta doença nos bancos de sangue do país de 0,51%, sendo 0,47% na região sudeste e 0,24% no estado de Minas Gerais (ANVISA, 2002). Em nosso estudo, encontramos no HRU ocorrência de 0,12% nesse ano, portanto ainda menor que a encontrada no estado.

Os índices obtidos no HRU também foram inferiores aos encontrados em trabalhos que investigaram a prevalência da infecção na população geral, (1,4% a 1,2%), além daquela estimada para o país pela Organização Mundial da Saúde (2,6%) (FOCCACIA *et al.*, 1998, WHO, 1999). A menor prevalência da infecção entre os doadores em relação à população geral, pode ser explicada pelo fato de que o doador de sangue deve ser, por princípio, um indivíduo hígido e, obrigatoriamente, ser triado quanto a antecedentes e/ou condições de risco para doenças infecciosas, entre as quais a hepatite C (ANVISA, 2004).

No ano de 1999 verificamos ocorrência de amostras reativas para o anti-HCV acima do esperado, o que também foi encontrado em trabalho realizado no Hemocentro Regional de Uberlândia (ROCHA, 2003). Por meio de informações verbais, a chefia do Laboratório de Sorologia da Fundação Hemominas confirma esses achados também no Hemocentro de Belo Horizonte e afirma que tal fato se deve ao teste empregado em toda rede hemominas naquele período, com altíssimo grau de reações falso-positivas (SILVA, 2006, comunicação pessoal).

#### 6.1.1. HEPATITE C EM DOADORES NOVOS E DE RETORNO

A menor ocorrência de reações não negativas para o anti-HCV no HRU, comparada às encontradas em outros serviços de hemoterapia do país, provavelmente é devida ao aumento do número de doadores de retorno a cada ano, correspondendo a um total de

83,03% dos doadores aptos na triagem clínica em 2002, versus 57,30% para o país (ANVISA, 2002). A prevalência de 0,77% encontrada entre os doadores em sua primeira doação, corrobora essa assertiva. Em vários trabalhos encontramos, à semelhança dos nossos resultados, maior ocorrência de candidatos inaptos para os testes de triagem entre aqueles que estão doando sangue pela primeira vez, o que já era esperado, visto que ainda não haviam sido submetidos a uma triagem sorológica. (GLYNN *et. al.*, 2000; BRANDÃO *et. al.*, 2002; SALLES *et. al.*, 2003, SEYFRIED *et. al.*, 2005).

A queda gradativa da prevalência de anti-HCV ao longo dos anos observada em nosso estudo, seguramente está relacionada à mudança do perfil dos doadores do HRU neste período, com grande aumento do número de doadores de retorno (11,78% em 1992 versus 80,29% em 2005), tendência semelhante à encontrada por Gonzalez e colaboradores (2003) na Fundação Pró-Sangue/ Hemocentro de São Paulo, onde 12% dos doadores que ali compareciam em 1995 eram de repetição, enquanto que no ano 2001 esse número aumentou para 48%.

Trabalhos como o de Salles e colaboradores (2003) já haviam verificado que a fidelização de doadores, ou seja, o aumento do número de doadores de repetição permite a melhora da qualidade do sangue nos hemocentros.

Todos os doadores com sorologia não negativa para o anti-HCV são convocados por meio de correspondência a retornar para a repetição dos testes de triagem, conforme preceitua a legislação vigente (ANVISA, 2004). Em nosso estudo, notamos que um grande percentual de doadores (23,3%) não retornou ao HRU. Em estudos realizados em serviços hemoterápicos do Brasil, encontramos índices alarmantes de não comparecimento à convocação dos candidatos inaptos para hepatite C, que estão da ordem de 42,86% e 58,70%, respectivamente (URRUTIA *et. al.*, 1999; VALENTE *et. al.*, 2005). Como não consta na correspondência enviada a estes o motivo da convocação, os doadores não ficam

a par dos resultados dos exames, podendo assim doar em outros bancos de sangue e eventualmente transmitir a doença, se forem verdadeiramente portadores de hepatite C e ocorra falha na triagem sorológica.

Entre os doadores do HRU, pudemos observar no presente estudo uma quantidade significativamente maior de não comparecimento entre os doadores iniciais.

Schreiber e colaboradores (2003) avaliaram o índice de retorno de candidatos que doaram pela primeira vez e verificaram que grande parte deles não retorna para uma segunda doação. Isso demonstra a falta de preocupação e/ou descompromisso desses doadores com o ato de doar sangue. Porém, não encontramos estudos correlacionando o índice de não comparecimento ao tipo de doação (inicial ou retorno).

Nos doadores que retornaram para a repetição dos testes de triagem para hepatite C, observamos mudanças significativas nos resultados da primeira e segunda amostra, tanto nos resultados positivos quanto nos indeterminados. A possibilidade de que tais mudanças pudessem ser explicadas pelo maior período de tempo entre uma sorologia e outra, com possibilidade de *clearence* sorológico em consequência de cura espontânea da infecção, não tem sustentação nos resultados encontrados. Observamos, ao contrário, que entre os doadores que não mudaram o perfil sorológico, o tempo médio de retorno foi de 118,7 dias, versus 77,2 entre aqueles que mudaram (dados não mostrados). Verificamos também que a variação nos resultados dos testes da primeira e da segunda amostra não está associada ao tipo de doador (novo ou retorno) e às características epidemiológicas. Acreditamos então que tais mudanças podem ser devidas a falhas na especificidade dos testes empregados na triagem sorológica para o HCV.

## **6.2. PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS DOADORES INAPTOS PARA HEPATITE C**

Quando os doadores foram analisados quanto ao gênero, notamos que a maioria dos aptos na triagem clínica foi do sexo masculino (75,43%), dado próximo ao encontrado pela ANVISA para os serviços de hemoterapia do Brasil (74,0%) e para o estado de Minas Gerais (71,61%) (ANVISA, 2002), evidenciando pequena participação das mulheres como doadoras de sangue. Quando analisada a prevalência de inaptidão sorológica pelo gênero, observamos índice significativamente maior no sexo masculino ( $p=0,0131$ ), semelhante ao encontrado por Valente e colaboradores (2005) no Hemocentro de Ribeirão Preto e por Patiño-Sarcinelli e colaboradores (1994) no Rio de Janeiro. Esse fato poderia indicar maior frequência de exposição a fatores de risco entre os homens.

Quanto à faixa etária, 51,12% dos doadores do HRU considerados aptos na triagem clínica apresentavam 30 ou mais anos de idade, sendo 54,0% o valor encontrado para o país e 50,44% para Minas Gerais (ANVISA, 2002). Quanto aos inaptos para o HCV, à semelhança dos achados de Paltanin (2002), nossos dados não revelaram associação estatisticamente significante quanto à faixa etária, contrariando dados encontrados por Patiño-Sarcinelli (1994), Vardas e colaboradores (1999) e Brandão e colaboradores (2002), nos quais houve maior ocorrência de inaptos no grupo mais velho, o que foi justificado pelo maior tempo de exposição à infecção, pela inexistência de triagem sorológica e as piores condições de assepsia de instrumental médico-odontológico no passado. Uma explicação para nossos resultados poderia ser o aumento do uso de drogas ilícitas pelos jovens nos dias atuais e o menor risco de transmissão transfusional pela triagem sorológica, terapia mais frequente nas faixas etárias mais avançadas (ALTER, 1997).

Não encontramos diferenças significativas quanto à cor da pele, estado civil e local de residência entre o grupo controle e os inaptos, levando a afirmar que, pelo menos em nosso Serviço, estes fatores não predispõem a maior ou menor risco de contágio.

Observamos em nosso estudo uma quantidade significativamente maior de não comparecimento entre os doadores com menos de 30 anos, os solteiros e os que não residem em Uberaba.

Acreditamos que a maior prevalência do grupo com 18 a 29 anos e dos solteiros entre aqueles que não compareceram à convocação do HRU é devida à despreocupação em estar monitorando sua saúde entre os jovens, por sentirem-se saudáveis, visto que a hepatite C é assintomática na grande maioria dos casos (ALTER, 1997). Já aqueles com idade superior ou casados, demonstram maior preocupação com seu estado de saúde e, além disso, os últimos certamente se preocupam em não prejudicar seus cônjuges. O menor índice de retorno daqueles que residem fora da cidade deve ser creditado certamente à dificuldade de locomoção para retornar ao HRU.

A ausência de diferenças significativas no índice de comparecimento quanto ao gênero e cor da pele, demonstra que essas características não interferem no grau de comprometimento com a doação de sangue.

Entendemos ser urgente uma revisão dos meios e/ou formas de convocação do doador inapto sorológico, o que além de propiciar melhor e mais precoce abordagem terapêutica àquele infectado, contribui certamente para reduzir o risco de disseminação da infecção.

### **6.3. NÍVEIS DE TRANSAMINASE GLUTÂMICO PIRÚVICA (TGP)**

Sabe-se que os níveis de TGP apresentam flutuações nos portadores do HCV (CDC, 1999) e que alguns estudos afirmam ter encontrado níveis de TPG normais em pacientes com hepatite C crônica comparáveis aos da população geral (SANTANA *et. al.*, 2005; PEREIRA *et. al.*, 2005).

Alguns pesquisadores acreditam que o descarte de unidades de sangue por altos níveis de TGP é controverso, devido à baixa especificidade do teste e que grande parte das bolsas de sangue excluídas devido a índices acima do normal para os hemocentros não apresentam risco de transmissão de agentes infecciosos, levando a perdas financeiras e redução na quantidade do sangue disponível nos serviços de hemoterapia (DELLEMONACHE, 1999; BRINKMANN *et. al.*, 2003; GONÇALES Jr *et. al.*, 2004). Assim foi que, desde o ano de 2002 a dosagem dessa transaminase não é mais obrigatória nos bancos de sangue do Brasil (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002).

No presente estudo, a maioria dos doadores inaptos para hepatite C apresentou níveis normais de TGP. Porém, o percentual de doadores inaptos com dosagens aumentadas foi significativamente maior que os controles. Quando comparamos a dosagem de TGP com o resultado do ELISA (positivo ou indeterminado), observamos níveis significativamente maiores de alteração desta enzima naqueles repetidamente positivos e aqueles com resultados inconclusivos se comportaram como os controles (16,67% e 16,02%, respectivamente). Ademais, a correlação de TGP alterada e PCR mostrou que, enquanto no grupo PCR negativa apenas 19,15% apresentava níveis aumentados dessa transaminase (dado similar ao encontrado nos controles), naqueles os quais a presença do vírus foi confirmada, esse valor foi de 62,96%. Este fato demonstra que, apesar de assintomáticos, uma proporção significativa de portadores crônicos do vírus já apresenta

algum grau de comprometimento hepático. Assim, observamos que mesmo não sendo um adequado indicador de hepatite C, os níveis de TGP foram influenciados pela presença da doença nos doadores de sangue do HRU.

Além disso, em nosso estudo, tanto no grupo de aptos quanto de inaptos, a quantidade de doadores iniciais com dosagens elevadas da transaminase foi maior que nos de retorno, com significância estatística ( $p=0,0051$  e  $p=0,0033$ , respectivamente), dado também relatado por Busch e colaboradores (2006). Tais achados poderiam ser explicados pelo fato de que os doadores de retorno já foram submetidos ao referido teste em doações anteriores.

#### **6.4. TESTE CONFIRMATÓRIO - REAÇÃO EM CADEIA DA POLIMERASE (PCR)**

A triagem sorológica realizada nas unidades hemoterápicas não confirma o diagnóstico de hepatite C, servindo apenas para excluir bolsas potencialmente infectantes para o receptor do hemocomponente. Para a obtenção de diagnóstico seguro, devem ser utilizadas técnicas de alta especificidade, não obrigatórias nestes serviços. Assim, os candidatos com reações não negativas para a doença são encaminhados para serviços especializados para esclarecimento diagnóstico e/ou orientação terapêutica (ANVISA, 2004). No caso do HRU, os doadores, após a repetição dos testes são referenciados ao Ambulatório de Hepatites da Disciplina de Gastroenterologia, vinculado ao HE da UFTM.

Entre os candidatos com reações não negativas à segunda amostra da triagem para hepatite C, a maioria (80,30%) compareceu ao Serviço a que foram encaminhados. Porém, 49,02% não retornaram às consultas e apenas 20,69% realizaram o exame confirmatório. Tal fato se deve, na maioria das vezes, às dificuldades para a sua realização, uma vez que raramente os laboratórios do HE/UFTM realizaram este teste em sua rotina e a sua

realização dependia da existência de convênios com outros laboratórios. Conforme detectado no interrogatório de alguns pacientes, a inexistência de sintomas contribuiu também para o pouco empenho destes para a realização do exame.

Ao todo, noventa e oito doadores foram submetidos à técnica de reação em cadeia da polimerase para detecção do RNA do HCV e apenas 34,69% apresentaram resultados positivos. Kim e colaboradores (1999) encontraram em 354 doadores com anti-HCV positivo, índice de positividade de 57,1% para a RT-PCR. No estudo realizado por Toker e colaboradores (1997) no sul da África, onde a prevalência de anticorpos anti-HCV foi de 0,41%, apenas 13,66% destes tiveram confirmada a presença do vírus.

Resultados falso-positivos nas técnicas imunoenzimáticas são moderadamente freqüentes e podem ser devido à presença de anticorpos contra proteínas residuais do vetor empregado na produção do antígeno recombinante que compõe o kit sorológico, ao clearance do vírus nos casos de cura espontânea (cicatriz sorológica), à doenças auto-imunes e ainda à degradação protéica de soros estocados por longos períodos e/ou inadequadamente (GRETCH, 1997b; KRAJDEN, 2000).

A percentagem de resultados falso-positivos também está inversamente relacionada à prevalência de infecção na população estudada. Segundo Prohaska e colaboradores (1992), o valor preditivo positivo (VPP) dos testes sorológicos de triagem por ELISA de primeira geração para anti-HCV é elevado em populações de alto risco de infecção pelo HCV. Entretanto, o VPP é baixo em doadores de sangue, considerados uma população de baixo risco de infecção para hepatite C. Portanto, particularmente nesse grupo, um resultado reagente obtido nos testes de triagem deve ser interpretado com grande cuidado. Embora o VPP do teste ELISA das gerações seguintes tenha melhorado significativamente, as amostras com resultados não-negativos devem ser submetidas a testes confirmatórios, antes de se afirmar ser o indivíduo portador do HCV (ANVISA, 2004).

Além disso, sabe-se que 15% a 25% das pessoas que adquirem o HCV evoluem para a cura (BUKH, MILLER E PURCELL, 1995), levando-nos a acreditar que parte dos candidatos poderia ter entrado em contato com o vírus e já o haviam eliminado quando realizaram a PCR. Idéia reforçada pelos resultados de 31 doadores inaptos sorológicos que realizaram o teste ELISA posteriormente, dos quais seis (28,57%) continuaram apresentando anti-HCV positivo ou indeterminado entre os 21 que haviam apresentado PCR negativo, sugerindo a possibilidade de eliminação do vírus e cura espontânea.

Observamos que a maioria dos resultados positivos nos testes confirmatórios foi encontrada nos doadores com sorologia repetidamente positiva e apenas dois inconclusivos tiveram confirmada a infecção viral. Chama a atenção o fato de que estes dois doadores com sorologia inconclusiva e PCR positiva apresentaram algumas peculiaridades. Um deles apresentou anti-HCV indeterminado na primeira e na segunda amostra, dois resultados negativos para este teste realizados fora da Instituição, uma PCR positiva, uma carga viral baixa (1500UI/mL) e outra indetectável. O outro doador apresentou ELISA positivo na primeira amostra e indeterminado na segunda, uma PCR positiva, uma negativa e uma terceira positiva e carga viral indetectável. Estes resultados sugerem que, devido à baixa viremia, os mesmos apresentaram baixos e flutuantes níveis de anticorpos, visto que alguns pesquisadores encontraram correlação positiva entre a titulação de anticorpos anti-HCV e a concentração de RNA do HCV (KAO *et. al.*, 1996b; WANG *et. al.*, 2003).

Entre os candidatos com testes confirmatórios positivos, notamos que, da mesma forma que para os testes de triagem, o número de candidatos com reações positivas foi significativamente maior entre aqueles que estavam doando sangue pela primeira vez ( $p=0,0184$ ), semelhante ao encontrado por Busch e colaboradores (2006), onde 80,4% dos doadores iniciais com anti-HCV positivo também eram PCR positiva e entre aqueles de retorno, apenas 41,1% tiveram confirmada a presença do vírus.

Um dado importante a ser analisado é que, mesmo sendo a minoria, 23% daqueles com PCR positivo, eram doadores de retorno, o que se torna preocupante, visto que o período de janela imunológica é grande na maioria dos casos de hepatite C (FARCI *et. al.*, 1991; CDC, 1999). Em dois deles, o tempo entre a última doação com testes negativos e a que apresentou resultados alterados foi de pouco mais de dois meses em um e três meses em outro. Assim, estes dois doadores poderiam ter realizado sua doação anterior quando já eram portadores do vírus, não apresentando ainda níveis detectáveis de anticorpos.

O problema da falha dos testes de triagem no período de janela imunológica poderia ser resolvido com a implementação do teste NAT na rotina dos bancos de sangue e os nossos achados são evidências insofismáveis da necessidade urgente de introdução desta técnica em nosso país.

Existem alguns estudos sobre o efeito da notificação no estado emocional ou psicológico dos doadores com sorologia reativa para testes de triagem nos bancos de sangue. Em 1993, Cleary e colaboradores documentaram sintomas de depressão em doadores informados de soropositividade para HIV. O estado depressivo esteve presente mesmo em doadores informados que os testes poderiam não corresponder ao seu exato perfil sorológico (BUSCH, 1997; DODD e STRAMER, 2000).

A partir dos nossos resultados, notamos que, confirmando a nossa hipótese, a maioria dos exames de triagem para hepatite C no HRU não representou o real perfil sorológico dos doadores em relação à doença e que, resultados falso-positivos ou cicatriz sorológica de indivíduos que evoluíram para a cura espontânea, além de aumentar desnecessariamente o descarte de bolsas, estaria certamente trazendo sérias conseqüências àquele que se dispôs a exercer sua cidadania com a doação do seu sangue.

Selecionar um teste de triagem com o máximo de especificidade (sem comprometer a sensibilidade) e implantar algoritmos e métodos confirmatórios mais seguros diminuiria

*Discussão*

---

o número de doadores com reações falso-positivas, evitando assim decorrências indesejáveis aos serviços de hemoterapia e aos doadores de sangue.

## *7. Conclusões*

A partir dos dados encontrados no presente estudo, concluímos que:

1. A ocorrência de inaptos nos testes de triagem para hepatite C no HRU (0,33%) é inferior à de vários bancos de sangue do Brasil, o que é devido ao aumento do número de doadores de retorno a cada ano no Serviço, doadores estes que apresentaram baixíssimo índice de inaptidão para a doença.
2. Não encontramos diferenças significativas quanto à idade, cor da pele, estado civil e local de residência entre os aptos (grupo controle) e os inaptos. Porém, verificamos quantidade significativamente maior de homens entre os candidatos inaptos para hepatite C, o que pressupõe estarem eles mais expostos a fatores de risco que as mulheres.
3. A maioria dos doadores inaptos para os testes para hepatite C apresentou níveis normais de TGP. Houve porém, quantidade significativamente maior de candidatos inaptos com níveis elevados, principalmente naqueles em que a infecção foi confirmada pela PCR.
4. A inaptidão sorológica para hepatite C no HRU, na maioria das vezes, não corresponde à presença de infecção viral no doador.



## *8. Referências Bibliográficas*



*Referências Bibliográficas*

---

AACH, R.D.; HOLLINGER, F.B.; SZMUNESS, W.; *et. al.* Post-transfusion hepatitis: analysis of risk factors. **Acta Haematol Pol.** v. 11(3), p. 159-64, 1980.

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. **N Engl J Med.** v. 325(19), p. 1325-9, 1991.

ALTER, H.J. New kit on the block: Evaluation of a second-generation assays for detection of antibody to the hepatitis C virus. **Hepatology.** v. 15(2) p. 350–353, 1992.

ALTER, M.J. Epidemiology of hepatitis C. **Hepatology.** v. 26, p. 62S-65S, 1997.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 343, de 13 de dezembro de 2002. Publicada no Diário Oficial da União de 19 de dezembro de 2002. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=15335>. Acesso em 12/04/2006.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Relatório da produção hemoterápica do estado de Minas Gerais de 2000 a 2002. Divulgado em 2003. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/sangue/hemoterapia/relatorios\\_producao/resumo\\_MG.ppt](http://www.anvisa.gov.br/sangue/hemoterapia/relatorios_producao/resumo_MG.ppt) Acesso em 05/03/2006.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 153, de 14 de junho de 2004. Publicada no Diário Oficial da União de 24 de junho de 2004. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=11662>. Acesso em 12/04/2006.

BARRERA, J.M.; FRANCIS, B.; ERCILLA, G.; *et. al.* Improved detection of anti-VHC in post-transfusion hepatitis by a third-generation ELISA. **Vox Sang,** v. 68(1), p. 15-18, 1995.

BENENSON, A. S. El controle de las enfermedades transmissibles em el hombre. Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud. **Hepatitis Víricas.** p. 262-80. (OPS - Publicacion Científica, 538), 1992.

BRADLEY, D.W.; MC CAUSTLAND, K.A.; COOK, E.H.; *et. al.* Pos-transfusion non-A, non-B hepatitis in chimpanzees: physicochemical evidence that the tubule forming agent is a smoli, enveloped virus. **Gastroenterology,** v. 88, p. 773-779, 1988.

BRANDAO, A.B.; FUCHS, S.C. Risk factors for hepatitis C virus infection among blood donors in southern Brazil: a case-control study. **BMC Gastroenterol.** v. 2, p. 18, 2002.

BRINKMANN, T.; DREIER, J.; DIEKMANN, J.; *et. al.* Alanine aminotransferase cut-off values for blood donor screening using the new International Federation of Clinical Chemistry reference method at 37 degrees C. **Vox Sang.** v. 85(3), p. 159-64, 2003.

BROWN, J.L. Hepatitis C: the structure and biology of the virus and diagnostic tests. **J Infect.** v. 30(2), p. 95-101, 1995.

BUKH, J.; MILLER, R.H.; PURCELL, R.H. Genetic heterogeneity of hepatitis C virus: quasiespecies and genotypes. **Semin Liver Dis.** v. 15 (1), p. 41-63, 1995.

BUSCH, M.P. To thy (reactive) donors be true! **Transfusion.** v. 37, p. 117-20, 1997.

BUSCH, M.P.; KLEINMAN, S.H. The risks of transfusion-transmitted infection: direct estimation and mathematical modelling. **Baillieres Best Pract Res Clin Haematol.** v. 13(4), p. 631-49, 2000.

BUSCH, M.P.; GLYNN, S.A.; STRAMER, S.L.; *et. al.* Correlates of hepatitis C virus (HCV) RNA negativity among HCV-seropositive blood donors. **Transfusion.** v. 46, p. 469-475, 2006.

CDC - Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for Prevention and Control of Hepatitis C Virus (HCV) Infection and HCV-Related Chronic Disease. Division of Viral Hepatitis. **Morbidity and Mortality Weekly Report.** v. 47. October, 1999.

CHENEY, C.P.; CHOPRA, S.; GRAHAM, C. Hepatitis C. **Infect Dis Clin North Am.** v. 14(3), p. 633-67, 2000.

CHIQUETE, E.; SANCHEZ, L.V.; BECERRA, G.; *et. al.* Performance of the serologic and molecular screening of blood donations for the hepatitis B and C viruses in a Mexican Transfusion Center. **Ann Hepatol.** v. 4(4), p. 275-8, 2005.

CHOO, Q.L.; KUO, G.; WEINER, A.J.; *et. al.* Isolation of a cDNA clone derived from a bloodborne non-A, non-B viral hepatitis genome. **Science.** v. 244, p. 359-62, 1989.

CLEARY, P.D.; VAN DEVANTER, N.; ROGERS, T.F.; *et. al.* Depressive symptoms in blood donors notified of HIV infection. **Am J Pub Health.** v. 83, p. 534-9, 1993.

COSTE, J.; REESINK, H.W.; ENGELFRIET, C.P.; *et. al.* Implementation of donor screening for infectious agents transmitted by blood by nucleic acid technology: update to 2003. **Vox Sanguinis.** v. 88, p. 289-303, 2005.

CRAZI, A.; VALENZA, M.; FABIANO, C.; *et. al.* Third-generation hepatitis C virus tests in asymptomatic anti-HCV-positive blood donors. **J Hepatol,** v. 21(5), p. 730-734, 1994.

DCEB - Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics of McMaster University Health Sciences Center. How to read clinical journals: To learn about a diagnostic test. **Can Med Assoc J.** v. 124, p. 703-751, 1981.

DELLE-MONACHE, M.; MICELI, M.; SANTOLAMAZZA, M.; *et. al.* Elevated alanine aminotransferase in blood donors: role of different factors and multiple viral infections. **J Int Med Res.** v. 27(3), p. 134-42, 1999.

DODD, R.Y. Donor screening and epidemiology. **Prog Clin Biol Res.** v. 182, p. 389-405, 1985.

DODD, R.Y.; STRAMER, S.L. Indeterminate results in blood donor testing: what you don't know can hurt you. **Transfus Med Rev.** v. 14, p. 151-60, 2000.

*Referências Bibliográficas*

---

FARCI, P.; ALTER, H.J.; WONG, D.; *et. al.*. A long-term study of hepatitis C virus replication in non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med.* v. 325(2), p. 98-104, 1991.

FOCACCIA, R.; CONCEICAO, O.J.; SETTE, H. Jr, *et. al.* Estimated Prevalence of Viral Hepatitis in the General Population of the Municipality of Sao Paulo, Measured by a Serologic Survey of a Stratified, Randomized and Residence-Based Population. **Braz J Infect Dis.** v. 2(6), p. 269-284, 1998.

FUNDAÇÃO HEMOMINAS. Boletim estatístico anual – 1993. Divisão de Apoio Técnico da Fundação Hemominas: Belo Horizonte/MG. Relatório, 1998.

GARSON, J.A.; RING, C.; TUKE, P.; TEDDER, R.S. Enhanced detection by PCR of hepatitis C virus RNA. **Lancet.** v. 336(8719), p. 878-9, 1990.

GLYNN, S.A.; KLEINMAN, S.H.; SCHREIBER, G.B.; *et. al.* Trends in incidence and prevalence of major transfusion transmissible viral infections in US blood donors, 1991 to 1996. Retrovirus Epidemiology Donor Study (REDS). **JAMA.** v. 284(2), p. 229–235, 2000.

GONÇALES JR, F.L.; BOCCATO, R.S.; PEDRO, R.J.; *et. al.* Prevalence of HBsAg, anti-HBc and anti-HCV in blood donor candidates at the Campinas hemocenter. **Rev Inst Med Trop S Paulo.** v. 35(1), p. 45-51, 1993.

GONÇALES JR, F.L.; STUCCHI, R.S.; PAPAORDANOU, P.M.; *et. al.* Elevated alanine aminotransferase (ALT) in blood donors: an assessment of the main associated conditions and its relationship to the development of hepatitis C. **Liver Int.** v. 24(6), p. 575-81, 2004.

GONÇALES, N.S.L.; COSTA, F.S.; VASSALO, J.; *et. al.* Diagnosis of hepatitis C virus in brasilian blood donors using a reverse transcriptase nested polymerase chain reaction: comparison with enzyme immunoassay and recombinant protein immunoblot assay. **Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo.** v. 42(5), p. 263-267, 2000.

GONÇALEZ, T.; SABINO, E.C.; CHAMONE, D.F. Trends in the profile of blood donors at a large blood center in the city of Sao Paulo, Brazil. **Rev Panam Salud Publica.** v. 13 (2-3), p. 144-8, 2003.

GRETCH, D.R.; LEE, W.; COREY, L. Use of aminotransferase, hepatitis C antibody, and hepatitis C polymerase chain reaction RNA assays to establish the diagnosis of hepatitis C virus infection in a diagnostic virology laboratory. **J Clin Microbiol.** v. 30(8), p. 2145–2149, 1992.

GRETCH, D.R. Diagnostic tests for hepatitis C. **Hepatology.** v. 26(3 Suppl 1), p. 43S–47S, 1997a.

GRETCH, D.R. Use and interpretation of HCV diagnostic tests in the clinical setting. **Clin Liver Dis.** v. 1(3), p. 543–557, 1997b.

HOOFNAGLE, J.H. Hepatitis C: The clinical spectrum of disease. **Hepatology.** v. 26(3 Suppl 1), p. 15S–20S, 1997.

IRANI-HAKIME, N.; MUSHARRAFIEH, U.; SAMAHA, H.; *et. al.* Prevalence of antibodies against hepatitis B virus and hepatitis C virus among blood donors in Lebanon, 1997-2003. **Am J Infect Control**. v. 34(4), p. 241-3, 2006.

JUNQUEIRA, P.C. O Essencial da Transfusão de Sangue. Editora Andrei. São Paulo, 1979.

KAO, J.H.; LAI, M.Y.; HWANG, Y.T.; *et. al.* Chronic hepatitis C without anti-hepatitis C antibodies by second generation assay. A clinicopathologic study and demonstration of the usefulness of a third-generation assay. **Dig Dis Sci**. v. 41(1), p. 161-165, 1996a.

KAO, J.H.; LAI, M.Y.; CHEN, P.J.; *et. al.* Clinical significance of serum hepatitis C virus titers in patients with chronic type C hepatitis. **Am J Gastroenterol**. v. 91(3), p. 506-10, 1996b.

KIM, Y.S.; LEE, H.S.; AHN, Y.O. Factors associated with positive predictability of the anti-HCV ELISA method with confirmatory RT-PCR. **J Korean Med Sci**. v. 14(6), p. 629-34, 1999.

KLEINMAN, S.; ALTER, H.; BUSCH, M.; *et. al.* Increased detection of hepatitis C virus (HCV)-infected blood donors by a multiple-antigen HCV enzyme immunoassay. **Transfusion**. v. 32(9), p. 805-13, 1992.

KOZIOL, D.E.; HOLLAND, P.V.; ALLING, D.W.; *et.al.* Antibody to hepatitis B core antigen as a paradoxical marker for non-A, non-B hepatitis agents in donated blood. **Ann Intern Med**. v. 104(4), p. 488-95, 1986.

KRAJDEN, M. Hepatitis C virus diagnosis and testing. **Can J Public Health**. v. 91 (Suppl 1) S34-9, S36-42, 2000.

LEITE, N.C.; NOGUEIRA, C.M.; COELHO, H.S.; *et. al.* Prevalence of antibodies to hepatitis C (anti HCV) in blood donors in Rio de Janeiro, Brazil. Its relation to ALT and anti HBC. **Arq Gastroenterol**. v. 29(1), p. 5-11, 1992.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Brasil. Lei nº 7.649, de 25 de janeiro de 1988, regulamentada pelo Decreto nº 95721, de 11 de fevereiro de 1988. Publicados no Diário Oficial da União de 27 de janeiro de 1988 e 12 de fevereiro de 1988. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=371>. Acesso em 12/04/2006.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Brasil. Portaria nº 1.376, de 19 de novembro de 1993. Publicada no Diário Oficial da União em 02 de dezembro de 1993. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=3981>. Acesso em 12/04/2006.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Brasil. Portaria nº 262, de 05 de fevereiro de 2002. Revogada pela Portaria nº 1407, de 01 de agosto de 2002. Publicada no Diário Oficial da União de 06 de fevereiro de 2002. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=642>. Acesso em 20/04/2006.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Brasil. Portaria nº 79, de 31 de janeiro de 2003. Revogada pela Portaria nº 112, de 29 de janeiro de 2004. Publicada no Diário Oficial da União de 03

*Referências Bibliográficas*

---

de fevereiro de 2003. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=5504>. Acesso em 20/04/2006.

MUTIMER, D.J.; HARRISON, R.F.; O'DONNELL, K.B.; *et. al.* Hepatitis C virus infection in the asymptomatic British blood donor. **J Viral Hepat.** v. 2(1), p. 47-53, 1995.

OCKNER, R.K. Hepatite viral aguda. In: WYNGAARDEN, J.B.; SMITH, J.R.L.; BENNETT, J.C. Cecil - Tratado de medicina interna. 19ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. p. 780-7, 1993.

PALTANIN, L.F.; REICHE, E.M. Seroprevalence of anti-hepatitis C virus antibodies among blood donors, Brazil. **Rev Saude Publica.** v. 36(4), p. 393-9, 2002.

PATINO-SARCINELLI, F.; HYMAN, J.; CAMACHO, L.A.; *et. al.* Prevalence and risk factors for hepatitis C antibodies in volunteer blood donors in Brazil. **Transfusion.** v. 34(2), p. 138-41, 1994.

PAWLITSKY, J.M.; LONJON, I.; HEZODE, C.; *et. al.* What strategy should be used for diagnosis of hepatitis C virus infection in clinical laboratories? **Hepatology.** v. 27(6), p. 1700-2, 1998.

PEREIRA, H.M.; CAVALHEIRO, N.P.; TENGAN, F.M.; *et.al.* Patients with chronic hepatitis C and normal transaminases. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo.** v. 47(5), p. 247-51, 2005.

PETER, G. Red Book: report of the Committee on Infectious Diseases. 23<sup>rd</sup> ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics. p. 221-241, 1992.

PROHASKA, W.; SCHROETER, E.; KAARS-WIELE, P.; *et.al.* Enzyme immunoassays for anti-hepatitis C virus antibodies improved specificity and analytical sensitivity by combination of three different recombinant viral proteins in second generation testes. **Eur J Clin Chem Clin Biochem.** v. 30, p. 397-404, 1992.

RAKELA, J.; RADKOWSKI, M.; TOMASZ, L.; *et. al.* Perinatal transmission of HCV from HCV/HIV coinfecting mothers to infants: likely role of extrahepatic replication and delayed/absent seroconversion in children. **Hepatology.** v. 38 (suppl 1), p. 351, 2003.

ROCHA, A.F.S. Avaliação epidemiológica, molecular e imunológica do vírus da hepatite C em populações de alto e baixo risco de infecção. Tese de mestrado. Instituto de Genética e Bioquímica da Universidade Federal de Uberlândia, 2003.

ROGGENDORF, M.; LU, M.; MEISEL, H.; *et. al.* Rational use of diagnostic tools in hepatitis C. **J Hepatol.** v. 24(2 Suppl), p. 26-34, 1996.

SÁEZ-ALQUÉZAR, A.; MARQUES, W.P.; BOTINI, M.B; *et. al.* Especificidade de três kits anti-HCV utilizados na triagem sorológica de doadores de sangue. **Laes e Haes.** v. 27 p. 90-94, 2006.

SALLES, N.A.; SABINO, E.C.; BARRETO, C.C.; *et. al.* The discarding of blood units and the prevalence of infectious disease in donors at the Pro-Blood Foundation / Blood Center of Sao Paulo, Brazil. **Rev Panam Salud Publica.** v. 13(2-3), p. 111-116, 2003.

SANTANA, N.P.; De FREITAS, L.A.; LYRA, A.C.; *et. al.* Liver histological alterations in patients with chronic hepatitis C and normal ALT levels in the city of Salvador, Northeast-Brazil. **Braz J Infect Dis.** v. 9(2), p. 134-41, 2005.

SEYFRIED, H.; BROJER, E.; ROSINSKA, M.; *et. al.* Prevalence of hepatitis C virus markers in Polish blood donors in 1994-2003. **Przegl Epidemiol.** v. 59 (4), p. 807-814, 2005.

SCHREIBER, G.B.; SANCHEZ, A.M.; GLYNN, S.A.; *et. al.* Increasing blood availability by changing donation patterns. **Transfusion.** v. 43(5), p. 591-7, 2003.

STEVENS, C.E.; AACH, R.D.; HOLLINGER, F.B.; *et. al.* Hepatitis B virus antibody in blood donors and the occurrence of non-A, non-B hepatitis in transfusion recipients. An analysis of the Transfusion-Transmitted Viruses Study. **Ann Intern Med.** v. 101(6), p. 733-8, 1984.

SULAIMAN, H.A.; JULITASARI; SIE, A.; *et. al.* Prevalence of hepatitis B and C viruses in healthy Indonesian blood donors. **Trans R Soc Trop Med Hyg.** v. 89(2), p. 167-70, 1995.

TUCKER, T.J.; VOIGT, M.; BIRD, A.; *et. al.* Hepatitis C virus infection rate in volunteer blood donors from the Western Cape--comparison of screening tests and PCR. **S Afr Med J.** v. 87(5), p. 603-5, 1997.

URRUTIA, D.N.; DUARTE, G.M.; JOANINI, S.C.F. Analysis of the socioeconomic profile of the blood donors that presented in the first serologic exam positive or inconclusive results. **Perspectivas Médicas.** v. 10, p. 14-17, 1999.

UYTTENDAELE, S.; CLAYES, H.; MERTENS, W.; VERHAERT, H.; VERMYLEN, C. Evaluation of third generation screening and confirmatory as-says for HCV antibodies. **Vox Sang,** v. 66(2), p. 122-129, 1994.

VALENTE, V.B.; COVAS, D.T.; PASSOS, A.D. Hepatitis B and C serologic markers in blood donors of the Ribeirao Preto Blood Center. **Rev Soc Bras Med Trop.** v. 38(6), p. 488-92, 2005.

VARDAS, E.; SITAS, F.; SEIDEL, K.; *et. al.* Prevalence of hepatitis C virus antibodies and genotypes in asymptomatic, first-time blood donors in Namibia. **Bull World Health Organ.** v. 77(12), p. 965-72, 1999.

VRIELINK, H.; REESINK, H.W.; VAN DEN BURG, P.J.; *et. al.* Performance of three generations of anti-hepatitis C virus enzyme-linked immunosorbent assays in donors and patients. **Transfusion.** v. 37(8), p. 845-9, 1997.

*Referências Bibliográficas*

---

WANG, G.H.; ZHANG, H.Q.; CHEN, K.; *et. al.* Studies on the correlation between titer of antibodies against different function regions of hepatitis C virus and HCV RNA of chronic patients. **Chi J Hepatol.** v. 11(12), p. 754-5, 2003.

WEINER, A.; HOUGHTON, M.; HAN, J.; KUO, G.; CHOO, Q.L. Molecular biology of the hepatitis C viruses: implications for diagnosis, development and control of viral disease. **Hepatology.** v. 14(2), p. 381-8, 1991.

WHO. World Health Organization. Hepatitis C estimated prevalence and number infected by WHO Region. **Weekly Epidemiological Record.** v. 49, 1999.

WHO. World Health Organization. Hepatitis C: global prevalence. **Weekly Epidemiological Record.** v. 58, 2003.

WIWANITKIT, V. Anti HCV seroprevalence among the voluntary blood donors in Thailand. **Hematology.** v. 10 (5), p. 431-3, 2005.



## *9. Anexos*

ANEXO 1

**Universidade Federal do Triângulo Mineiro  
Hemocentro Regional de Uberaba**

***Termo de Consentimento Livre e Esclarecido***

Vimos por meio deste, solicitar sua contribuição para a realização do projeto de pesquisa intitulado "**Avaliação Sorológica e Epidemiológica para Hepatite C dos Doadores de Sangue do Hemocentro Regional de Uberaba**", realizado pelo Serviço de Hematologia e Hemoterapia da Universidade Federal do Triângulo Mineiro.

Como os exames que o rotularam como inapto para doar sangue não são capazes de definir, com absoluta segurança, se você é realmente portador da doença pesquisada, o nosso estudo se propõe a buscar alternativas para aumentar a segurança dos procedimentos empregados na seleção de doadores e orientar adequadamente aqueles portadores de hepatite C.

Ao concordar com a proposta, você deverá de ser submetido (a) a nova coleta de sangue para a realização de testes confirmatórios de alta especificidade, que nos permitirão detectar a presença ou não de infecção.

Os resultados e relatórios deste estudo serão apresentados e publicados na forma de textos, tabelas, gráficos e figuras.

Declaramos que, de forma alguma, haverá perda da confidencialidade e identificação individual de qualquer participante deste estudo.

Você poderá fazer todas as perguntas que julgar necessárias para o entendimento da pesquisa, além de ter acesso ao resultado dos exames realizados.

Sua participação é totalmente voluntária, além de ter total liberdade de se retirar da pesquisa, sem qualquer prejuízo ao seu atendimento no Serviço.

Declaro que li e entendi as informações relativas a este estudo. Concordo em participar voluntariamente da pesquisa.

Nome: \_\_\_\_\_

ANEXO 2

Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da FMTM



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
FACULDADE DE MEDICINA DO TRIÂNGULO MINEIRO - Uberaba-MG  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA-CEP

1

**Parecer Consubstanciado**

PROTOCOLO DE PROJETO DE PESQUISA COM ENVOLVIMENTO DE SERES HUMANOS

**IDENTIFICAÇÃO**

**TÍTULO DO PROJETO:** Sensibilidade e especificidade dos testes sorológicos para doença de Chagas e Hepatite C usados na triagem sorológica de doadores de sangue  
**PESQUISADOR(A) RESPONSÁVEL:** Hélio Moraes de Souza  
**INSTITUIÇÃO ONDE SE REALIZARÁ A PESQUISA:** Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro  
**DATA DE ENTRADA NO CEP/FMTM:** 12/04/2004  
**PROTOCOLO CEP/FMTM:** 464

**SUMÁRIO DO PROJETO**

**OBJETIVOS:**

Em candidatos a doadores de sangue no Hemocentro Regional de Uberaba (HRU):

- Estudar o perfil sorológico para a doença de Chagas e hepatite C;
- Comparar a sensibilidade e especificidade dos testes sorológicos para a doença de Chagas com os testes parasitológicos empregados no Laboratório de Parasitologia Humana da Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro;
- Comparar a sensibilidade e especificidade dos testes sorológicos para hepatite C com os de biologia molecular (PCR);
- Pesquisar, com base nos testes confirmatórios, a prevalência de sorologia positiva para doença de Chagas e hepatite C, no período de janeiro de 2001 a dezembro de 2003;
- Avaliar o grau de comprometimento hepático dos doadores inaptos sorológicos para hepatite C;
- Analisar as características demográficas e sociais do doador em geral e comparar com o doador inapto por sorologia positiva para *Trypanossoma cruzi* e vírus da hepatite C.

**JUSTIFICATIVA**

Na triagem de doadores de sangue, a alta frequência de reações falso-positivas para a doença de Chagas e para a hepatite C, tem feito com que indivíduos sadios sejam rotulados como portadores dessas doenças. Isso leva a sérias conseqüências psicológicas, sociais e econômicas para o paciente, além de promover a exclusão de doadores falsamente inaptos e o descarte desnecessário de unidades de sangue nos hemocentros, com conseqüente perdas financeiras para o Sistema Único de Saúde (SUS). Assim, torna-se imprescindível encontrar mecanismos que permitam definir o exato perfil sorológico dos doadores de sangue para estas duas importantes endemias.

**DESCRIÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA:**

O trabalho será realizado a partir do levantamento nos arquivos do Hemocentro Regional de Uberaba, dos doadores de sangue que tiveram sorologia não negativa para doença de Chagas e hepatite C, no período de janeiro/2001 a dezembro/2003. Será criado um banco de dados em que será analisado o perfil sorológico de cada um destes doadores. Todos os doadores com sorologia positiva ou inconclusiva serão convocados e, após consentimento informado e assinado, serão submetidos à avaliação epidemiológica, à repetição dos testes sorológicos e a testes confirmatórios (PCR) para ambas as doenças.

**CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO:** Não especificado



**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO**  
**FACULDADE DE MEDICINA DO TRIÂNGULO MINEIRO - Uberaba-MG**  
**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA-CEP**

**Parecer Consubstanciado**  
**PROTOCOLO DE PROJETO DE PESQUISA COM ENVOLVIMENTO DE SERES HUMANOS**

**IDENTIFICAÇÃO**

**TÍTULO DO PROJETO:** Sensibilidade e especificidade dos testes sorológicos para doença de Chagas e Hepatite C usados na triagem sorológica de doadores de sangue  
**PESQUISADOR(A) RESPONSÁVEL:** Hélio Moraes de Souza  
**INSTITUIÇÃO ONDE SE REALIZARÁ A PESQUISA:** Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro  
**DATA DE ENTRADA NO CEP/FMTM:** 12/04/2004  
**PROTOCOLO CEP/FMTM:** 464

**ADEQUAÇÃO DA METODOLOGIA**

Os testes sorológicos para Doença de Chagas serão realizados através das seguintes reações:

- 1) Imunofluorescência Indireta (IFI)
- 2) Ensaio Imunoenzimático (ELISA)
- 3) Hemaglutinação Indireta (HAI)
- 4) Diagnóstico parasitológico
- 4.1) Hemocultura (pesquisa do parasita)
- 4.2) Reação em Cadeia da Polimerase (PCR)

Os testes sorológicos para a Hepatite C serão realizados através das seguintes reações:

- 1) Dois testes diferentes de ELISA (anti-HCV) de terceira geração
- 2) Pesquisa do antígeno por meio do PCR-RNA qualitativo

Para avaliar o grau de comprometimento hepático dos portadores de hepatite C:

- 1) Bilirrubina sérica (direta e indireta)
- 2) Aminotransferases (ALT e AST) ou transaminases (TGT e TGO),
- 3) Fosfatase alcalina,
- 4) gama glutamil transferase ( $\gamma$ GT)
- 5) Tempo de protrombina

Todos os doadores com reações confirmadamente positivas serão encaminhados, respectivamente, aos ambulatórios de cardiologia ou de hepatologia, para a devida orientação clínica e terapêutica.

Os dados serão analisados descritivamente a partir do coeficiente de sensibilidade e especificidade. A comparação dos coeficientes de sensibilidade e especificidade entre os testes será realizada a partir dos testes de comparação de proporções (2 a 2) e o teste do qui-quadrado para mais de dois grupos. Os resultados serão considerados significativos quando a probabilidade de rejeição da hipótese de nulidade for menor do que 5% ( $p < 0,05$ ).

**ADEQUAÇÃO DAS CONDIÇÕES**

Os laboratórios do Hemocentro Regional de Uberaba e da Disciplina de Parasitologia Humana da Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro dispõem de equipamentos e infra-estrutura física e técnica adequada à realização da pesquisa.

**ORÇAMENTO FINANCEIRO DETALHADO DA PESQUISA**

R\$ 34.9994,00, sendo R\$ 29.994,00 adquiridos com auxílio da FAPEMIG (em anexo, é apresentado o



**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO**  
**FACULDADE DE MEDICINA DO TRIÂNGULO MINEIRO - Uberaba-MG**  
**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA-CEP**

**Parecer Consubstanciado**  
**PROTOCOLO DE PROJETO DE PESQUISA COM ENVOLVIMENTO DE SERES HUMANOS**

**IDENTIFICAÇÃO**

**TÍTULO DO PROJETO:** Sensibilidade e especificidade dos testes sorológicos para doença de Chagas e Hepatite C usados na triagem sorológica de doadores de sangue  
**PESQUISADOR(A) RESPONSÁVEL:** Hélio Moraes de Souza  
**INSTITUIÇÃO ONDE SE REALIZARÁ A PESQUISA:** Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro  
**DATA DE ENTRADA NO CEP/FMTM:** 12/04/2004  
**PROTOCOLO CEP/FMTM:** 464

orçamento financeiro detalhado, conforme solicitado à FAPEMIG) para a realização dos testes confirmatórios, e R\$ 5.000,00 provenientes de recursos do Hemocentro Regional de Uberaba, para a repetição dos testes sorológicos.

**COMENTÁRIOS DO RELATOR, FRENTE À RESOLUÇÃO CNS 196/96 E COMPLEMENTARES**

**ESTRUTURA DO PROTOCOLO**

O protocolo foi adequado para atender às determinações da Resolução CNS 196/96.

**JUSTIFICATIVA DO USO DE PLACEBO** – Não pertinente

**JUSTIFICATIVA DE SUSPENSÃO TERAPÊUTICA** (“Wash out”) – Não pertinente

**ANÁLISE DE RISCOS E BENEFÍCIOS**

A realização do trabalho não trará maiores desconfortos ou riscos aos indivíduos estudados, além daqueles inerentes à punção venosa periférica e à entrevista para investigação epidemiológica. Como benefícios, destacamos a vantagem de definir o exato perfil sorológico dos doadores de sangue, muitos dos quais considerados inaptos por testes inconclusivos, o que gera estigmatização e até mesmo discriminação de indivíduos saudáveis rotulados como chagásicos ou portadores de Hepatite C, além do desenvolvimento de um protocolo mais seguro de orientação do doador com sorologia não negativa para *T. Cruzi* e HCV.

**RETORNO DE BENEFÍCIOS PARA O SUJEITO E/OU PARA A COMUNIDADE**

É destacado a vantagem de definir o exato perfil sorológico dos doadores de sangue, muitos dos quais considerados inaptos por testes inconclusivos, o que gera estigmatização e até mesmo discriminação de indivíduos saudáveis rotulados como chagásicos ou portadores de Hepatite C.

**ADEQUAÇÃO DO TERMO DE CONSENTIMENTO E FORMA DE OBTÊ-LO**

O termo de consentimento está adequado, redigido em linguagem clara e aborda todos os itens necessários ao esclarecimento dos participantes.

**INFORMAÇÃO ADEQUADA QUANTO AO FINANCIAMENTO**

Os pesquisadores receberão remunerações como docentes ou staffs da FMTM. Será solicitada bolsa de  
Avenida Frei Paulino, 30 – 2º. andar – CEA – Abadia - 38025-180-Uberaba-MG - Telefax (0\*\*34)3318-5854  
E mail cep@prodepe.fmtm.br



**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO**  
**FACULDADE DE MEDICINA DO TRIÂNGULO MINEIRO - Uberaba-MG**  
**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA-CEP**

**Parecer Consubstanciado**  
**PROTOCOLO DE PROJETO DE PESQUISA COM ENVOLVIMENTO DE SERES HUMANOS**

**IDENTIFICAÇÃO**

**TÍTULO DO PROJETO:** Sensibilidade e especificidade dos testes sorológicos para doença de Chagas e Hepatite C usados na triagem sorológica de doadores de sangue  
**PESQUISADOR(A) RESPONSÁVEL:** Hélio Moraes de Souza  
**INSTITUIÇÃO ONDE SE REALIZARÁ A PESQUISA:** Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro  
**DATA DE ENTRADA NO CEP/FMTM:** 12/04/2004  
**PROTOCOLO CEP/FMTM:** 464

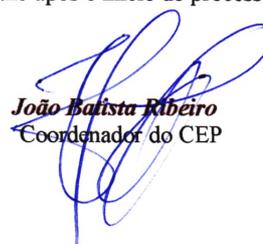
mestrado, junto à FAPEMIG

**PARECER DO CEP**  
**APROVADO**

(O relatório anual ou final deverá ser encaminhado um ano após o início do processo).

**07/05/2004**

  
**Selma Freire C. Cunha**  
Relatora

  
**João Batista Ribeiro**  
Coordenador do CEP

ANEXO 3

Dados utilizados nas análises estatísticas

**1. INAPTIDÃO PARA HEPATITE C NA TRIAGEM SOROLÓGICA**

Análise da variação do perfil dos doadores (novos ou de retorno) em relação ao tempo:

Número de doações de sangue do Hemocentro Regional de Uberaba (HRU), quanto aos doadores novos e de retorno, no período de 1992 a 2005.

| <b>Ano</b>   | <b>Novos</b> | <b>Retorno</b> | <b>Total</b>  |
|--------------|--------------|----------------|---------------|
| 1992*        | 611          | 84             | <b>695</b>    |
| 1993         | 2304         | 1734           | <b>4038</b>   |
| 1994         | 2008         | 2473           | <b>4481</b>   |
| 1995         | 3433         | 4535           | <b>7968</b>   |
| 1996         | 3637         | 6745           | <b>10382</b>  |
| 1997         | 4137         | 9491           | <b>13628</b>  |
| 1998         | 3770         | 12080          | <b>15850</b>  |
| 1999         | 3786         | 13136          | <b>16922</b>  |
| 2000         | 3316         | 13680          | <b>16996</b>  |
| 2001         | 2843         | 12778          | <b>15621</b>  |
| 2002         | 2697         | 13195          | <b>15892</b>  |
| 2003         | 2890         | 13236          | <b>16126</b>  |
| 2004         | 3083         | 13084          | <b>16167</b>  |
| 2005         | 3103         | 13158          | <b>16261</b>  |
| <b>Total</b> | <b>41618</b> | <b>129409</b>  | <b>171027</b> |

Pearson

r= 0,9034

Intervalo de confiança (95%)= 0,7159 a 0,9693

p< 0,0001

## Anexos

Tabela da figura 3. Distribuição dos doadores iniciais e de retorno entre os candidatos aptos na triagem clínica e os inaptos para hepatite C na triagem sorológica do HRU, no período de novembro de 1992 a dezembro de 2005.

|                                  | Inicial |       | Retorno |       | Total  |     |
|----------------------------------|---------|-------|---------|-------|--------|-----|
|                                  | No.     | %     | No.     | %     | No.    | %   |
| Aptos (triagem clínica)          | 41541   | 24,29 | 129486  | 75,71 | 171027 | 100 |
| Não negativos (primeira amostra) | 324     | 57,75 | 237     | 42,25 | 561    | 100 |

P < 0,0001  
 $\lambda^2 = 337,68$

Risco Relativo: 0,4206  
Intervalo de confiança (95%): 0,3916 a 0,4516

Tabela da figura 4 – Número e percentagem de doadores do HRU com resultados não negativos na primeira amostra para hepatite C e daqueles que não compareceram para repetição dos testes, quanto ao tipo de doador (inicial ou retorno).

| Doador                           | Inicial |       | Retorno |       | Total |     |
|----------------------------------|---------|-------|---------|-------|-------|-----|
|                                  | No.     | %     | No.     | %     | No.   | %   |
| Não negativos (primeira amostra) | 324     | 57,75 | 237     | 42,25 | 561   | 100 |
| Não compareceram                 | 94      | 71,76 | 37      | 28,24 | 131   | 100 |

Teste exato de Fisher  
P = 0,0039

Risco relativo: 0,8049  
Intervalo de confiança (95%): 0,7077 a 0,9154

Comparação entre os resultados da primeira e da segunda amostra dos testes de triagem

| 1ª amostra/ 2ª amostra | Mudaram o perfil |       | Não mudaram o perfil |       | Total |     |
|------------------------|------------------|-------|----------------------|-------|-------|-----|
|                        | No.              | %     | No.                  | %     | No.   | %   |
| Positivo               | 56               | 14,43 | 332                  | 85,57 | 388   | 100 |
| Indeterminado          | 15               | 35,71 | 27                   | 64,29 | 42    | 100 |

Teste Mc Nemar  
P < 0,0001

Kappa = 0,35  
Concordância leve

## Anexos

Tabela da figura 5 – Número e percentagem de doadores do HRU com resultados não negativos na primeira e na segunda amostra para hepatite C, quanto ao tipo de doador (inicial ou retorno).

| Doador                           | Inicial |       | Retorno |       | Total |     |
|----------------------------------|---------|-------|---------|-------|-------|-----|
|                                  | No.     | %     | No.     | %     | No.   | %   |
| Não negativos (primeira amostra) | 324     | 57,75 | 237     | 42,25 | 561   | 100 |
| Não negativos (segunda amostra)  | 215     | 52,96 | 191     | 47,04 | 406   | 100 |

Teste exato de Fisher  
P= 0,1491

Risco relativo: 1,091  
Intervalo de confiança (95%): 0,9713 a 1,225

Tabela da figura 6 – Número e percentagem de doadores do HRU com resultados positivos e inconclusivos para hepatite C, quanto ao tipo de doador (inicial ou retorno).

| Anti-HCV /Doador | Inicial |       | Retorno |       | Total |     |
|------------------|---------|-------|---------|-------|-------|-----|
|                  | No.     | %     | No.     | %     | No.   | %   |
| Positivo         | 188     | 56,63 | 144     | 43,37 | 332   | 100 |
| Inconclusivo*    | 27      | 38,03 | 47      | 61,97 | 74    | 100 |

\*pelo menos uma reação indeterminada

Teste exato de Fisher  
P= 0,0019

Risco relativo: 1,552  
Intervalo de confiança (95%): 1,133 a 2,127

## 2. PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS DOADORES INAPTOS PARA HEPATITE C

### 2.1. Gênero

Tabela da figura 7 – Número e percentagem de doadores aptos na triagem clínica do HRU e dos candidatos com resultados não negativos na primeira amostra para hepatite C, quanto ao tipo de doador (inicial ou retorno).

| Doador/gênero                    | Masculino |       | Feminino |       | Total  |     |
|----------------------------------|-----------|-------|----------|-------|--------|-----|
|                                  | No.       | %     | No.      | %     | No.    | %   |
| Aptos (triagem clínica)          | 129008    | 75,43 | 42019    | 24,57 | 171027 | 100 |
| Não negativos (primeira amostra) | 449       | 80,04 | 112      | 19,96 | 561    | 100 |

Teste do Qui-quadrado  
P= 0,0131

$\lambda^2=6,153$   
Risco Relativo: 0,9425

Intervalo de confiança (95%):  
0,9042 a 0,9823

## Anexos

Prevalência de não Homens: 0,35%  
negativos Mulheres: 0,27%

Tabela da figura 8 – Número e percentagem de doadores do HRU com resultados não negativos na primeira e na segunda amostra para hepatite C, quanto ao gênero.

| Doador/gênero                    | Masculino |       | Feminino |       | Total |     |
|----------------------------------|-----------|-------|----------|-------|-------|-----|
|                                  | No.       | %     | No.      | %     | No.   | %   |
| Não negativos (primeira amostra) | 449       | 80,04 | 112      | 19,96 | 561   | 100 |
| Não negativos (segunda amostra)  | 318       | 78,33 | 88       | 21,67 | 406   | 100 |

Teste exato de Fisher  
P= 0,5210

Risco relativo: 1,022  
Intervalo de confiança (95%): 0,9568 a 1,091

Tabela da figura 9 – Número e percentagem de doadores do HRU com resultados não negativos na primeira amostra para hepatite C e daqueles que não compareceram para repetição dos testes, quanto ao gênero.

| Doador/gênero                    | Masculino |       | Feminino |       | Total |     |
|----------------------------------|-----------|-------|----------|-------|-------|-----|
|                                  | No.       | %     | No.      | %     | No.   | %   |
| Não negativos (primeira amostra) | 449       | 80,04 | 112      | 19,96 | 561   | 100 |
| Não compareceram                 | 110       | 83,97 | 21       | 16,03 | 131   | 100 |

Teste exato de Fisher  
P= 0,3272

Risco relativo: 0,9532  
Intervalo de confiança (95%): 0,8750 a 1,038

### 2.2. Faixa Etária

Tabela da figura 10 – Número e percentagem de doadores aptos na triagem clínica do HRU e dos candidatos com resultados não negativos na primeira amostra para hepatite C, quanto às faixas etárias 18 a 29 anos e  $\geq 30$  anos.

| Doador/ faixa etária             | 18 – 29 anos |       | $\geq 30$ anos |       | Total  |     |
|----------------------------------|--------------|-------|----------------|-------|--------|-----|
|                                  | No.          | %     | No.            | %     | No.    | %   |
| Aptos (triagem clínica)          | 83599        | 48,88 | 87428          | 51,12 | 171027 | 100 |
| Não negativos (primeira amostra) | 266          | 47,42 | 295            | 52,58 | 561    | 100 |

Teste do Qui-quadrado  
P= 0,5151  
 $\lambda^2=0,4236$

Risco Relativo: 1,031  
Intervalo de confiança  
(95%): 0,9447 a 1,125

Prevalência de não negativos  
18 – 29 anos: 0,32%

## Anexos

≥ 30 anos: 0,34%

Tabela da figura 11 – Número e percentagem de doadores do HRU com resultados não negativos na primeira e na segunda amostra para hepatite C, quanto às faixas etárias 18 a 29 anos e ≥30 anos.

| Doador/ faixa etária             | 18 – 29 anos |       | ≥ 30 anos |       | Total |     |
|----------------------------------|--------------|-------|-----------|-------|-------|-----|
|                                  | No.          | %     | No.       | %     | No.   | %   |
| Não negativos (primeira amostra) | 266          | 47,42 | 295       | 52,58 | 561   | 100 |
| Não negativos (segunda amostra)  | 179          | 44,09 | 227       | 55,91 | 406   | 100 |

Teste exato de Fisher  
P= 0,3270

Risco relativo: 1,075  
Intervalo de confiança (95%): 0,9349 a 1,237

Tabela da figura 12 – Número e percentagem de doadores do HRU com resultados não negativos na primeira amostra para hepatite C e daqueles que não compareceram para repetição dos testes, quanto às faixas etárias 18 a 29 anos e ≥30 anos.

| Doador/ faixa etária             | 18 – 29 anos |       | ≥ 30 anos |       | Total |     |
|----------------------------------|--------------|-------|-----------|-------|-------|-----|
|                                  | No.          | %     | No.       | %     | No.   | %   |
| Não negativos (primeira amostra) | 266          | 47,42 | 295       | 52,58 | 561   | 100 |
| Não compareceram                 | 76           | 58,02 | 55        | 41,98 | 131   | 100 |

Teste exato de Fisher  
P= 0,0327

Risco relativo: 0,8173  
Intervalo de confiança (95%): 0,6897 a 0,9685

### 2.3. Cor da Pele

Tabela da figura 13 - Número e percentagem de doadores aptos na triagem clínica do HRU (grupo controle) e dos candidatos com resultados não negativos na primeira amostra para hepatite C, quanto à cor da pele.

| Doador/cor da pele               | Branca |       | Não-Branca |       | Total |     |
|----------------------------------|--------|-------|------------|-------|-------|-----|
|                                  | No.    | %     | No.        | %     | No.   | %   |
| Aptos (controle)                 | 329    | 67,14 | 161        | 32,86 | 490   | 100 |
| Não negativos (primeira amostra) | 371    | 66,13 | 190        | 33,87 | 561   | 100 |

Teste exato de Fisher  
P= 0,7434

Risco relativo: 1,015  
Intervalo de confiança (95%): 0,9319 a 1,106

## Anexos

Tabela da figura 14 – Número e percentagem de doadores do HRU com resultados não negativos na primeira e na segunda amostra para hepatite C, quanto à cor da pele.

| Doador/cor da pele               | Branca |       | Não-Branca |       | Total |     |
|----------------------------------|--------|-------|------------|-------|-------|-----|
|                                  | No.    | %     | No.        | %     | No.   | %   |
| Não negativos (primeira amostra) | 371    | 66,13 | 190        | 33,87 | 561   | 100 |
| Não negativos (segunda amostra)  | 275    | 67,73 | 131        | 32,27 | 406   | 100 |

Teste exato de Fisher  
P= 0,6284

Risco relativo: 0,9763  
Intervalo de confiança (95%): 0,8927 a 1,068

Tabela da figura 15 – Número e percentagem de doadores do HRU com resultados não negativos na primeira amostra para hepatite C e daqueles que não compareceram para repetição dos testes, quanto à cor da pele.

| Doador/cor da pele               | Branca |       | Não-Branca |       | Total |     |
|----------------------------------|--------|-------|------------|-------|-------|-----|
|                                  | No.    | %     | No.        | %     | No.   | %   |
| Não negativos (primeira amostra) | 371    | 66,13 | 190        | 33,87 | 561   | 100 |
| Não compareceram                 | 81     | 61,83 | 50         | 38,17 | 131   | 100 |

Teste exato de Fisher  
P= 0,3602

Risco relativo: 1,070  
Intervalo de confiança (95%): 0,9233 a 1,239

### 2.4. Estado Civil

Tabela da figura 16 – Número e percentagem de doadores aptos na triagem clínica do HRU (grupo controle) e dos candidatos com resultados não negativos na primeira amostra para hepatite C, quanto ao estado civil (casados e solteiros).

| Doador/estado civil              | Solteiro |       | Casado |       | Total |     |
|----------------------------------|----------|-------|--------|-------|-------|-----|
|                                  | No.      | %     | No.    | %     | No.   | %   |
| Aptos (controle)                 | 225      | 50,00 | 225    | 50,00 | 450   | 100 |
| Não negativos (primeira amostra) | 257      | 50,29 | 254    | 49,71 | 511   | 100 |

Teste exato de Fisher  
P=0,9485

Risco relativo: 0,9942  
Intervalo de confiança (95%): 0,8761 a 1,128

Tabela da figura 17 – Número e percentagem de doadores do HRU com resultados não negativos na primeira e na segunda amostra para hepatite C, quanto ao estado civil (casados e solteiros).

| Doador/estado civil              | Solteiro |       | Casado |       | Total |     |
|----------------------------------|----------|-------|--------|-------|-------|-----|
|                                  | No.      | %     | No.    | %     | No.   | %   |
| Não negativos (primeira amostra) | 257      | 50,29 | 254    | 49,71 | 511   | 100 |
| Não negativos (segunda amostra)  | 171      | 46,34 | 198    | 53,66 | 369   | 100 |

Teste exato de Fisher  
P=0,1703

Risco relativo: 1,105  
Intervalo de confiança (95%): 0,9612 a 1,270

Tabela da figura 18 – Número e percentagem de doadores do HRU com resultados não negativos na primeira amostra para hepatite C e daqueles que não compareceram para repetição dos testes, quanto ao estado civil (casados e solteiros).

| Doador/estado civil              | Solteiro |       | Casado |       | Total |     |
|----------------------------------|----------|-------|--------|-------|-------|-----|
|                                  | No.      | %     | No.    | %     | No.   | %   |
| Não negativos (primeira amostra) | 257      | 50,29 | 254    | 49,71 | 511   | 100 |
| Não compareceram                 | 77       | 64,17 | 43     | 35,83 | 120   | 100 |

Teste exato de Fisher  
P=0,0062

Risco relativo: 0,7838  
Intervalo de confiança (95%): 0,6685 a 0,9190

### 2.5. Local de Residência

Tabela da figura 19 – Número e percentagem de doadores aptos na triagem clínica do HRU (grupo controle) e dos candidatos com resultados não negativos na primeira amostra para hepatite C, quanto à cidade em que residem.

| Doador/local                     | Uberaba |       | Não-Uberaba |       | Total |     |
|----------------------------------|---------|-------|-------------|-------|-------|-----|
|                                  | No.     | %     | No.         | %     | No.   | %   |
| Aptos (controle)                 | 410     | 83,67 | 80          | 16,33 | 490   | 100 |
| Não negativos (primeira amostra) | 479     | 85,38 | 82          | 14,62 | 561   | 100 |

Teste exato de Fisher  
P= 0,4934

Risco relativo: 0,9800  
Intervalo de confiança (95%): 0,9303 a 1,032

Tabela da figura 20 – Número e percentagem de doadores do HRU com resultados não negativos na primeira e na segunda amostra para hepatite C, quanto à cidade em que residem.

| Doador/local                     | Uberaba |       | Não-Uberaba |       | Total |     |
|----------------------------------|---------|-------|-------------|-------|-------|-----|
|                                  | No.     | %     | No.         | %     | No.   | %   |
| Não negativos (primeira amostra) | 479     | 85,38 | 82          | 14,62 | 561   | 100 |
| Não negativos (segunda amostra)  | 358     | 88,18 | 48          | 11,82 | 406   | 100 |

Teste exato de Fisher  
P= 0,2159

Risco relativo: 0,9683  
Intervalo de confiança (95%):0,9216 a 1,017

Tabela da figura 21 – Número e percentagem de doadores do HRU com resultados não negativos na primeira amostra para hepatite C e daqueles que não compareceram para repetição dos testes, quanto à cidade em que residem.

| Doador/local                     | Uberaba |       | Não-Uberaba |       | Total |     |
|----------------------------------|---------|-------|-------------|-------|-------|-----|
|                                  | No.     | %     | No.         | %     | No.   | %   |
| Não negativos (primeira amostra) | 479     | 85,3  | 82          | 14,62 | 561   | 100 |
| Não compareceram                 | 102     | 77,86 | 29          | 22,14 | 131   | 100 |

Teste exato de Fisher  
P= 0,0465

Risco relativo: 1,097  
Intervalo de confiança (95%): 0,9947 a 1,209

### 3. NÍVEIS DE TRANSAMINASE GLUTÂMICO PIRÚVICA (TGP)

Tabela da figura 22 – Número e percentagem de doadores aptos na triagem clínica do HRU (grupo controle) e dos inaptos para hepatite C, quanto a níveis séricos normais e aumentados de transaminase glutâmico pirúvica (TGP).

| Doador/TGP       | Normal |       | Aumentada |       | Total |     |
|------------------|--------|-------|-----------|-------|-------|-----|
|                  | No.    | %     | No.       | %     | No.   | %   |
| Aptos (controle) | 325    | 83,98 | 62        | 16,02 | 387   | 100 |
| Inaptos          | 239    | 71,99 | 93        | 28,01 | 332   | 100 |

Teste exato de Fisher  
P= 0,0001

Risco relativo: 1,167  
Intervalo de confiança (95%): 1,077 a 1,264

## Anexos

Tabela da figura 23. Distribuição dos candidatos com resultados positivos e indeterminados para hepatite C do HRU, quanto aos níveis de TGP.

| Anti-HCV/TGP  | Normal |       | Aumentada |       | Total |     |
|---------------|--------|-------|-----------|-------|-------|-----|
|               | No.    | %     | No.       | %     | No.   | %   |
| Positivo      | 250    | 72,05 | 97        | 27,95 | 347   | 100 |
| Indeterminado | 70     | 83,33 | 14        | 16,67 | 84    | 100 |

Teste exato de Fisher  
P= 0,0369

Risco relativo: 0,5962  
Intervalo de confiança (95%): 0,3590 a 0,9902

Tabela da figura 24 – Número e percentagem de doadores iniciais e de retorno entre os candidatos aptos do HRU (grupo controle), quanto a níveis séricos normais e aumentados de transaminase glutâmico pirúvica (TGP).

| Doador/TGP | Normal |       | Aumentada |       | Total |     |
|------------|--------|-------|-----------|-------|-------|-----|
|            | No.    | %     | No.       | %     | No.   | %   |
| Novos      | 173    | 79,36 | 45        | 20,64 | 218   | 100 |
| Retorno    | 152    | 89,94 | 17        | 10,06 | 169   | 100 |

Teste exato de Fisher  
P= 0,0051

Risco relativo: 0,8823  
Intervalo de confiança (95%): 0,8109 a 0,9601

Tabela da figura 25 - Número e percentagem de doadores iniciais e de retorno entre os candidatos inaptos para hepatite C do HRU, quanto a níveis séricos normais e aumentados de transaminase glutâmico pirúvica (TGP).

| Doador/TGP | Normal |       | Aumentada |       | Total |     |
|------------|--------|-------|-----------|-------|-------|-----|
|            | No.    | %     | No.       | %     | No.   | %   |
| Inicial    | 105    | 64,42 | 58        | 35,58 | 163   | 100 |
| Retorno    | 134    | 79,29 | 35        | 20,71 | 169   | 100 |

Teste exato de Fisher  
P= 0,0033

Risco relativo: 0,8124  
Intervalo de confiança (95%): 1,7079 a 0,9324

#### 4. TESTE CONFIRMATÓRIO - REAÇÃO EM CADEIA DA POLIMERASE (PCR)

Tabela da figura 26. Distribuição dos doadores com resultados positivos e inconclusivos no teste de triagem para hepatite C do HRU, quanto ao resultado da PCR.

| Anti-HCV / PCR | Positivo |       | Negativo |       | TOTAL |     |
|----------------|----------|-------|----------|-------|-------|-----|
|                | No.      | %     | No.      | %     | No.   | %   |
| Positivo       | 32       | 38,55 | 51       | 61,45 | 83    | 100 |
| Inconclusivo*  | 2        | 13,33 | 13       | 86,67 | 15    | 100 |
| TOTAL          | 34       | 34,69 | 64       | 65,31 | 98    | 100 |

\*pelo menos uma reação indeterminada

Teste exato de Fisher  
P= 0,0782

Risco relativo: 2,892  
Intervalo de confiança (95%): 0,7734 a 10,811

Concordância entre o teste ELISA e a PCR

Número e percentagem de candidatos com resultados positivos e inconclusivos nos testes de triagem para hepatite C do HRU, em relação aos resultados do teste confirmatório (PCR).

| Anti-HCV / PCR | Positivo |       | Negativo |       | TOTAL |     |
|----------------|----------|-------|----------|-------|-------|-----|
|                | No.      | %     | No.      | %     | No.   | %   |
| Positivo       | 32       | 38,55 | 51       | 61,45 | 83    | 100 |
| Inconclusivo*  | 2        | 13,33 | 13       | 86,67 | 15    | 100 |
| TOTAL          | 34       | 34,69 | 64       | 65,31 | 98    | 100 |

\*pelo menos uma reação indeterminada

Teste Mc Nemar  
P<0,0001

Kappa= 0,11  
Concordância leve

Tabela da figura 27 – Número e percentagem de doadores com resultados positivos e negativos nos testes confirmatórios para hepatite C (PCR), quanto ao tipo de doador (inicial ou retorno)

| PCR/doador | Inicial |       | Retorno |       | Total |     |
|------------|---------|-------|---------|-------|-------|-----|
|            | No.     | %     | No.     | %     | No.   | %   |
| Positivo   | 26      | 76,47 | 8       | 23,53 | 34    | 100 |
| Negativo   | 33      | 51,56 | 31      | 48,44 | 64    | 100 |

Teste exato de Fisher  
P= 0,0184  
Risco relativo: 1,483

Intervalo de confiança (95%): 1,097 a 2,006



## Anexos

---

Tabela da figura 28. Distribuição dos candidatos com resultados positivos e negativos da PCR, quanto aos níveis de TGP.

| PCR/TGP  | Normal |       | Aumentada |       | Total |     |
|----------|--------|-------|-----------|-------|-------|-----|
|          | No.    | %     | No.       | %     | No.   | %   |
| Positivo | 10     | 37,04 | 17        | 62,96 | 27    | 100 |
| Negativo | 38     | 80,85 | 9         | 19,15 | 47    | 100 |

Teste exato de Fisher

P= 0,0003

Risco relativo: 3,288

Intervalo de confiança (95%): 1,708 a 6,330