

INSTITUTO NAOUM

Curso de Pós Graduação - Imunologia
Hematologia Hemoterápica

Ana Raquel dos Santos Cantel

DIFERENTES METODOLOGIAS EMPREGADAS EM HEMOCENTROS
PARA TRIAGEM DE HEPATITE C EM DOADORES.

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO
2014

**DIFERENTES METODOLOGIAS EMPREGADAS EM HEMOCENTROS PARA
TRIAGEM DE HEPATITE C EM DOADORES**

**DIFFERENT METHODOLOGIES USED IN TRANSFUSION BLOOD CENTER
TO SCREENING OF THE HEPATITIS C IN DONORS**

Título resumido: Metodologias para triagem de Hepatite C

Ana Raquel dos Santos Cantel¹,

Não existem conflitos de interesse nesta publicação.

Área específica do artigo: Imunologia Aplicada

RESUMO

OBJETIVOS: Revisar diferentes metodologias para triagem de Hepatite C em doadores de sangue e, analisar comparativamente os diferentes fluxogramas (nacionais e internacionais) utilizados no diagnóstico e acompanhamento da doença. **Método:** Estudo não experimental, constituído pela coleta de informações em fontes de dados de bancos públicos de informações e periódicos científicos. **Resultados:** A literatura mostra que os testes baseados em ácidos nucléicos são mais sensíveis e específicos em relação aos sorológicos, no entanto devem ser corretamente interpretados na vigência da doença. O fluxograma para a Hepatite C brasileiro oferece grandes dificuldades operacionais às unidades de saúde por preconizar a realização da biópsia hepática pré-tratamento **Conclusões:** A implantação das tecnologias baseadas em ácidos nucléicos ainda oferece dificuldades de implantação, sendo ainda de uso restrito. O fluxograma brasileiro para a Hepatite C ainda oferece dificuldades e intercorrentes na sua correta interpretação.

ABSTRACT

GOALS: To review different methodologies for screening of Hepatitis C in blood donors and, to analyze different algorithms (national and international) used in diagnostic and monitoring of the disease. **METHOD:** A non-experimental study, the information's was collected from public data bank and scientific journals. **RESULTS:** The literature shows that nucleic acid test are more sensible and specific than serologic assays, however these tests should have the correct interpretation in disease course. The Brazilian algorithm to Hepatitis C shows many difficulties to health centers due to require the realization of the hepatic biopsy before treatment. **CONCLUSIONS:** The implantation of nucleic acid tests show difficulties yet. The Brazilian algorithm to Hepatitis C shows difficult in its correct interpretation.

1. INTRODUÇÃO

A triagem para doenças infecciosas no setor hemoterápico, no Brasil, tem sofrido grandes avanços, principalmente com a disponibilização de novas tecnologias, de maior sensibilidade e especificidade, conduzindo a redução dos riscos transfusionais.¹

Os hemocentros têm responsabilidade de realizar desde a seleção de doadores até sua distribuição, garantindo segurança de seus hemocomponentes aos receptores.²

Para se obter segurança dos produtos sanguíneos transfusionais rígidos parâmetros de qualidade devem ser seguidos a fim de cumprir com eficiência o ciclo hemoterápico.¹

Todas as transfusões de sangue podem oferecer riscos, os quais podem ser imediatos ou tardios. A lei 7.649, de 25 de janeiro de 1988 estabeleceu a obrigatoriedade de realização de alguns testes laboratoriais, para triagem de doadores de sangue, entre os quais, testes para detecção de Hepatite B, Hepatite C, Sífilis, Doença de Chagas, Malária e Infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV).³

Os testes de triagem de doadores devem apresentar elevada sensibilidade e alto valor preditivo negativo, pois resultados falso-negativos podem levar a transfusões de sangue contaminado transmitindo a infecção ao receptor enquanto que, resultados falso-positivos podem elevar o descarte de bolsas de sangue, porém podem ser elucidados pela aplicação de testes confirmatórios ou suplementares, mais específicos.⁴

Na escolha de testes sorológicos para a triagem de doadores de sangue devem ser considerados alguns parâmetros como tecnologia que ofereça alta sensibilidade, como ensaios imunoenzimáticos do tipo fluoroenzimaimunoensaio, quimioluminescência; uso de *Cut off* (limiar de reatividade, a partir do qual o teste será considerado reagente) deslocado para

valores de corte menores aos usados para diagnóstico, garantindo o máximo de sensibilidade, mesmo prejudicando a especificidade; teste que utilizem antígenos altamente reativos e de detecção precoce.⁴

Dentro deste contexto, a triagem sorológica do Vírus da Hepatite C constitui, ainda hoje, um obstáculo a rotina transfusional, principalmente devido a elevada janela imunológica para a detecção da resposta imunológica específica contra o vírus.⁴

Na janela imunológica (tempo entre a infecção e a soroconversão) os anticorpos estão em níveis baixos, com isso os testes sorológicos convencionais não conseguem detectá-los. Desta forma, a implantação da técnica de Amplificação de Ácidos Nucléicos (NAT) apresenta-se como uma alternativa para elevar a sensibilidade para detecção do vírus e melhorar a segurança transfusional.⁵

A técnica foi desenvolvida para detecção do RNA e DNA de vírus como Imunodeficiência Humana (HIV Tipo I) e da Hepatite C (VHC) e, está baseado na amplificação pela Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) ou Amplificação Medida por Transcrição (TMA). O TMA utiliza um único kit, determina RNA do VHC e HIV- 1 concomitantemente, o PCR utiliza dois kits, determina RNA do VHC ou do HIV-1 separadamente. Os dois sistemas podem utilizar *mini-pools* ou amostras individuais.⁶

A infecção pelo Vírus da Hepatite C constitui, ainda hoje, um grande problema de saúde pública, principalmente pelo risco da evolução para cirrose hepática e carcinoma hepatocelular. ³

O vírus da hepatite C (VHC) do inglês *Hepatitis C Virus* é um RNA vírus pertencente à família ***Flaviviridae***, codifica uma poliproteína de cerca de 3.000 aminoácidos. A principal via de transmissão é a sanguínea sendo rara a sexual ou a vertical.⁴

As complicações das hepatites crônicas, dentre as quais a C apresentam a primeira causa de transplantes em muitos países do mundo.⁷

O diagnóstico precoce da infecção da hepatite C traz benefício ao paciente, podendo iniciar o tratamento mais breve possível. Entretanto a demora na realização do diagnóstico associado à falta de informação leva a disseminação da doença.^{8,9}

Conhecer dados epidemiológicos torna-se indispensável para o planejamento de ações de prevenção primária em qualquer população.¹⁰

Desta forma a finalidade deste trabalho foi realizar um levantamento teórico sobre as metodologias de triagem para a hepatite C e, os diferentes fluxogramas utilizados na triagem da doença e inferir sobre a possibilidade de sua utilização no país na triagem de doadores de sangue e, no diagnóstico de pacientes.

2. MÉTODOS

Estudo de levantamento teórico de literatura no qual foram consultadas fontes bibliográficas públicas de acesso livre como SCIELO, PubMed, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, *Food and Drug Administration*.

Os resultados foram avaliados de forma descritiva avaliando-se comparativamente as vantagens e desvantagens das técnicas sorológicas em comparação às baseadas em ácidos nucleicos. Os diferentes fluxogramas disponíveis mundialmente para o acompanhamento da doença foram, da mesma forma, avaliados comparativamente.

3. LEVANTAMENTO TEÓRICO

Ainda em alguns serviços de Hemoterapia no Brasil, utiliza-se somente o teste imunoenzimático, do tipo ELISA para triagem sorológica do VHC. Os testes ELISA de terceira geração são os usados em unidades hemoterápicas, tendo substituído os testes ELISA de primeira e segunda geração.¹

Os testes ELISA de terceira geração para anti-VHC, têm alta sensibilidade para indivíduos infectados que realizam a soroconversão completa, sua especificidade também é alta, porém a prevalência da infecção pelo VHC em doadores de sangue é baixa, o valor preditivo positivo é reduzido. A janela imunológica pelo método ELISA é de 54 a 175 dias.⁴

Os testes NAT para VHC foram desenvolvidos para detecção da infecção no período que precede o desenvolvimento de anticorpos, durante a fase inicial da mesma. O teste NAT é realizado por Biologia Molecular, no qual se amplifica o material genético do vírus, reduzindo o período de janela imunológica.⁵

Embora mais sensível e específico, a implantação do NAT em algumas unidades hemoterápicas têm encontrado barreiras, como, o fato dos kits serem importados, por isso cientistas Brasileiros já trabalham na criação de um kit molecular simples, automatizado e altamente sensível para detecção simultânea do HIV e VHC; necessidade de aquisição de equipamentos, treinamentos de profissionais envolvidos na execução, tempo de execução de mais de 12 horas, o que representa um ônus para triagem do sangue doado e atraso na liberação das bolsas de sangue.⁵

No entanto, quando se coloca a detecção do Vírus da Hepatite C (VHC) pela tecnologia NAT é importante avaliar os diferentes fluxogramas de interpretação utilizados para a detecção da doença.

O fluxograma americano (Figura 1) e europeu (Figura 2) são semelhantes, atendendo todas as possíveis situações intercorrentes como testes qualitativos, quantitativos, genotipagem, coinfeção, entre outros; o europeu evidenciou-se mais abrangente, integrando no diagnóstico as possíveis co-infecções (VHB, VHA, HIV) e imunização para VHB.

O fluxograma brasileiro (Figura 3) preconiza a realização de biópsias hepáticas antes da determinação do genótipo e tratamento, o que oferece grandes dificuldades operacionais às unidades de saúde que encaminham seus pacientes para outros atendimentos, resultando na demora do tratamento.

4. CONCLUSÃO

Os testes baseados em ácidos nucleicos apresentam reconhecida superioridade em sensibilidade e especificidade constituindo uma ferramenta útil tanto no diagnóstico e acompanhamento de pacientes infectados pelo Vírus da Hepatite C, quanto na triagem de doadores de sangue.

O fluxograma brasileiro para diagnóstico e acompanhamento do paciente infectado pelo Vírus da Hepatite C oferece alguns obstáculos para sua utilização nos serviços públicos de saúde devido, principalmente, a exigência da realização da biópsia hepática pré-tratamento.

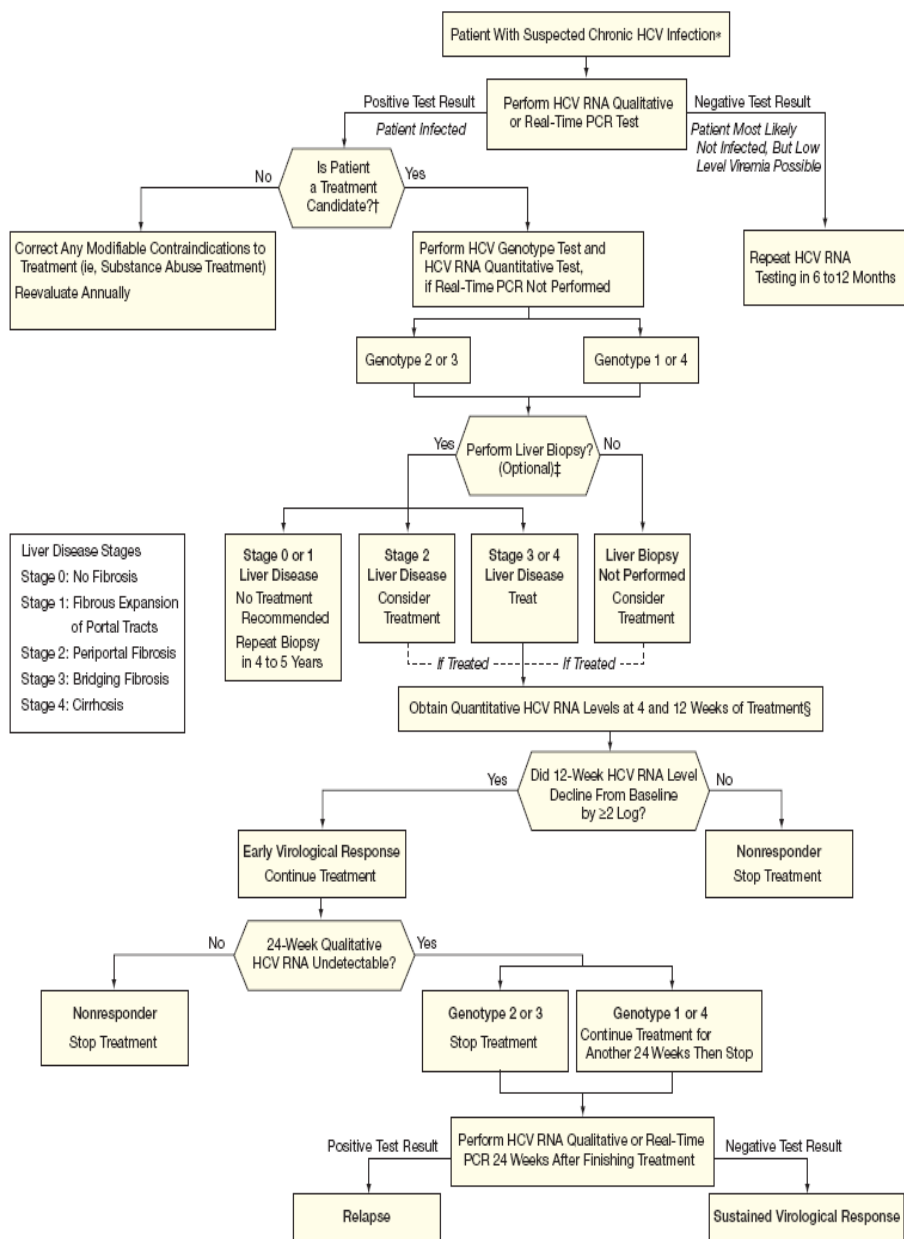


Figura 1- Fluxograma de diagnóstico e monitoramento da infecção pelo Vírus da Hepatite C (VHC) americano. Fonte: *Molecular Diagnostics of Hepatitis C Virus Infection*, 2007.

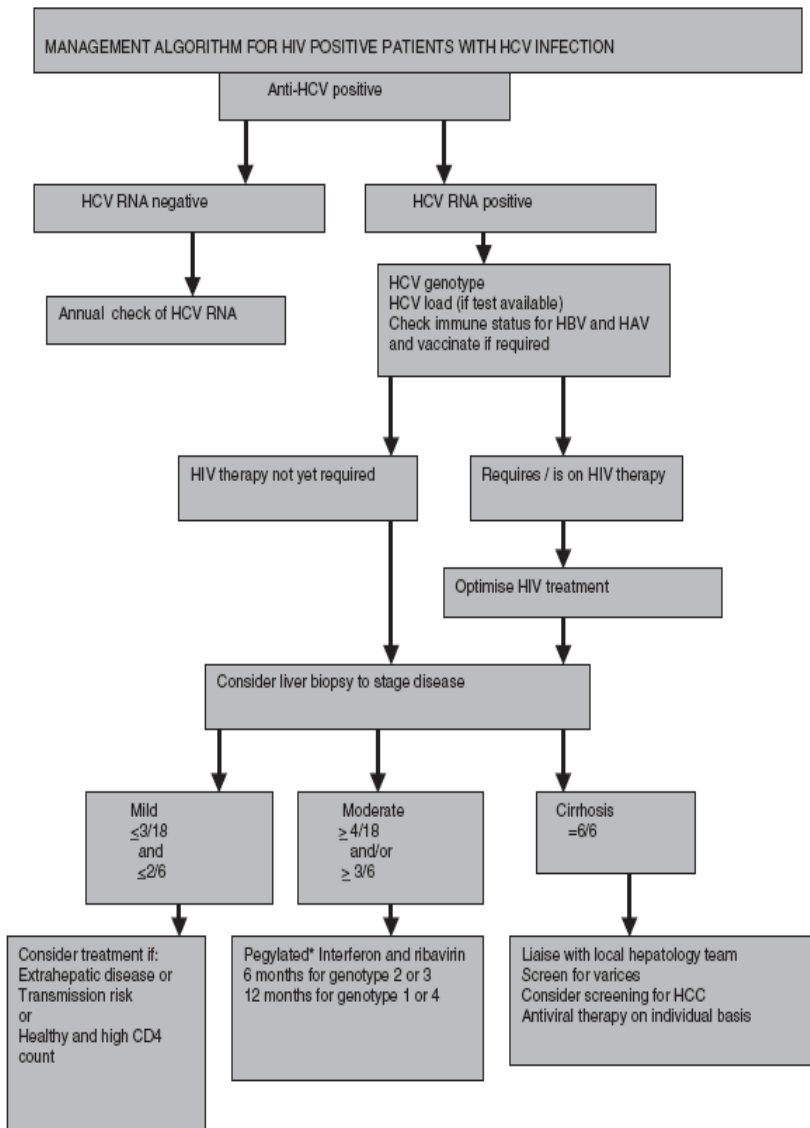


Figura 2: Fluxograma de diagnóstico e monitoramento da infecção pelo Vírus da Hepatite C (VHC) europeu. Fonte: *BHIVA guidelines: coinfection with HIV e chronic hepatitis C virus*, 2000

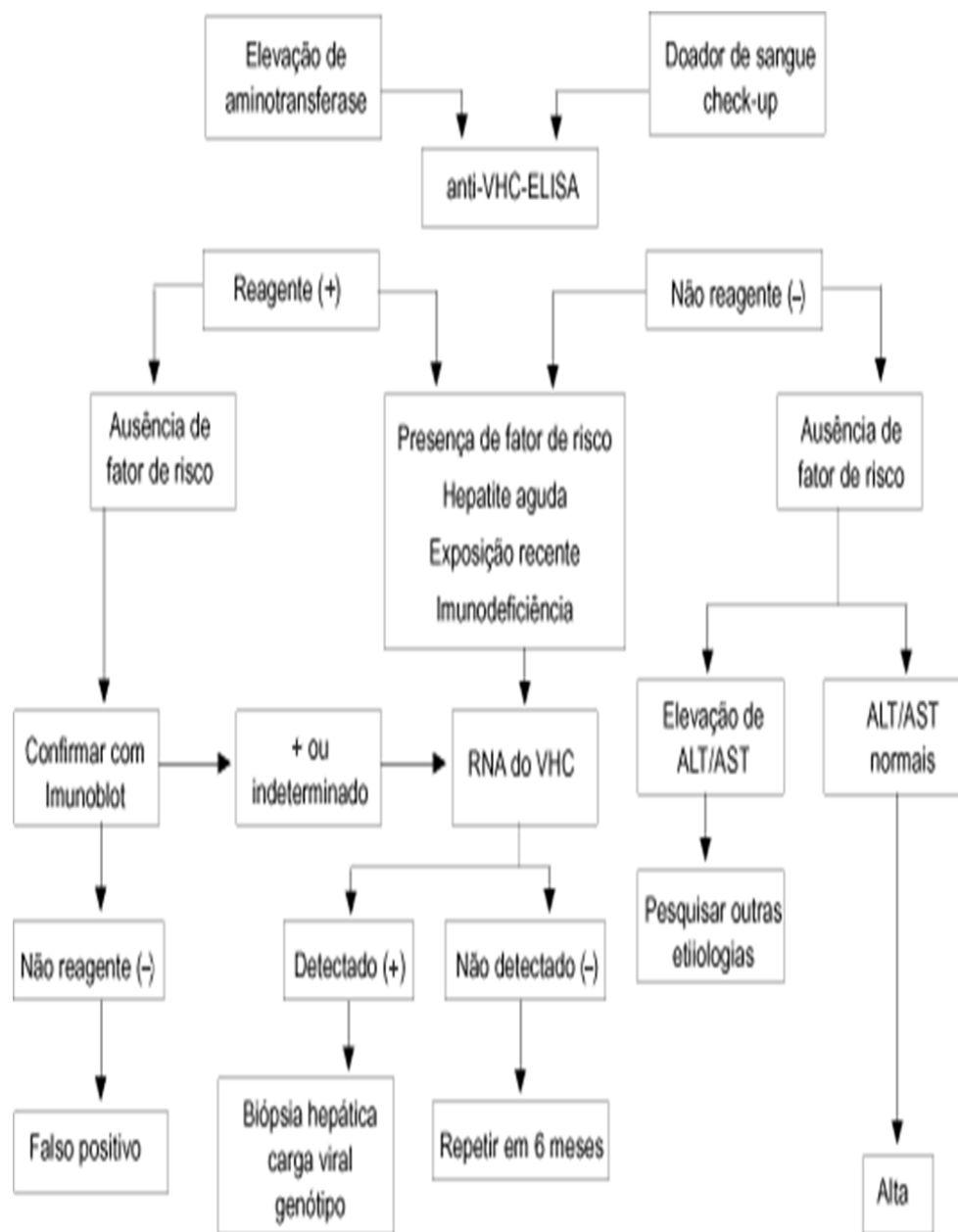


Figura 3: Fluxograma de diagnóstico e monitoramento da infecção pelo Vírus da Hepatite C (VHC) brasileiro. Fonte: Schwimmer, 2000.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Carrazone CFV, Brito AM, Gomes YM. Importância da avaliação sorológica pré-transfusional em receptores de sangue. Rev. bras. Hemoter. 2004; 26: 93-98.
2. Rodriguez DM, Lara GM, Lazzarotto AR et al. Prevalência de marcadores sorológicos no banco de sangue de Caxias do Sul, RS. Rev. Panam. Infectol. 2008; 10: 32-35.
3. Valente VB, Covas DT, Passos ADC. Marcadores sorológicos das hepatites B e C em doadores de sangue do hemocentro de Ribeirão Preto, SP. Rev. S. B. Med. Trop. 2005; 38: 488-492.
4. Vaz AJ, Takei K, Bueno EC. Imunoensaios: Fundamentos e Aplicações. 1º ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2007.
5. Ministério da Saúde. Secretária de Atenção à Saúde. Estágio atual da implantação dos testes de Ácido Nucleícos para HIV e HCV- NAT HIV/HCV na rede de serviços de hemoterapia do Brasil. Mato Grosso do Sul (MS): 2010.
6. Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ômega; II (3): 2007
7. Passos ADC. Aspectos epidemiológicos das hepatites virais. Med. 2003; 36: 30-36.
8. Ferreira CT, Silveira TR. Hepatites Virais: Aspectos da epidemiologia e da prevenção. Rev. Bras. Epidemiol. 2004; 7: 473-87.
9. Utzumi G, Hendges JJ. Análise de grupo de pacientes HBsAG reagentes procedentes do hemocentro de Cascavel. Rev. Méd. Resid. 2012; 14: 22-29.
10. Martins T, Schiavon JLN, Schiavon LL. Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite C. C. Ass. M. Bras. 2011; 57: 107-112.