

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO PROFISSIONAL

**Comparação entre os resultados para hepatite B e C dos laboratórios do banco de sangue e da vigilância epidemiológica do estado do Rio Grande do Sul no ano de 2007**

**Fernando José Cezimbra Faraco**

Orientador: Prof. Dr. Mário Bernardes Wagner

Porto Alegre, 8 de setembro de 2009

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO PROFISSIONAL

Comparação entre os resultados para hepatite B e C dos laboratórios do banco de sangue e da vigilância epidemiológica do estado do Rio Grande do Sul no ano de 2007

Fernando José Cezimbra Faraco

Orientador: Prof.Dr. Mário Bernardes Wagner

A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.

Porto Alegre, Brasil.  
2009

## **BANCA EXAMINADORA**

Aluno: **Fernando José Cezimbra Faraco**

***Comparação entre os resultados para hepatite B e C dos laboratórios do banco de sangue e da vigilância epidemiológica do estado do Rio Grande do Sul no ano de 2007***

Apresentada à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia.

Porto Alegre, 8 de setembro de 2009.

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova a Dissertação “*Comparação entre os resultados para hepatite B e C dos laboratórios do banco de sangue e da vigilância epidemiológica do estado do Rio Grande do Sul no ano de 2007*”, elaborada por Fernando José Cezimbra Faraco, como requisito parcial para obtenção do Grau de Mestre em Epidemiologia.

Comissão Examinadora:

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Themis Reverbel da Silveira (UFRGS)

Prof. Dr. Jair Ferreira (UFRGS)

Prof. Dr. Ricardo Kuchenbecker (UFRGS)

Prof. Dr. Mário Bernardes Wagner (Orientador-UFRGS)

## ABREVIATURAS E SIGLAS

Anti-HBc	Anticorpo contra o antígeno do core do vírus B
Anti-HBc IgM	Anticorpo da classe M contra o antígeno do core do vírus B
Anti-Hbe	Anticorpo contra o antígeno "e" do vírus B
Anti-HBsAg	Anticorpo contra o antígeno de superfície do vírus B
Anti-HCV	Anticorpo contra o vírus C
HBeAg	Antígeno "e" do vírus B
HBsAG	Antígeno de superfície do vírus B
HCV-RNA	RNA do vírus C
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
PNHV	Programa Nacional de Hepatites Virais
SINAN NET	Sistema de informação de agravos de notificação
SPSS	<i>Statistical package for the social sciences</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
Tabwin	Programa de tabulação e tratamento de dados
VHB	Vírus da Hepatite B
VHC	Vírus da Hepatite C

## RESUMO

**Introdução:** este documento trata de questões relativas à vigilância epidemiológica das hepatites B e C em doadores de sangue que foram notificados no SINAN NET no ano de 2007 no estado do Rio Grande do Sul. Faz parte uma revisão bibliográfica sobre os marcadores sorológicos e técnicas utilizadas pelos laboratórios do banco de sangue e vigilância epidemiológica. Relata as definições e os fluxos estabelecidos pelo PNHV e um artigo que compara os resultados do laboratório do banco de sangue com o laboratório da vigilância epidemiológica.

**Método:** Discute os resultados obtidos neste estudo transversal, com as evidências levantadas na revisão bibliográfica e busca responder as questões que serviram de estímulo para realização deste estudo. Os resultados concordam? Quanto se gasta para repetir os marcadores? Quanto tempo leva para um doador definir sua situação em relação à doença? Qual a proporção de doadores no quantitativo dos casos notificados de hepatites virais?

**Resultados:** o coeficiente Kappa para o marcador HBsAg foi de 0,74 para o Anti-HBc 0,72 , para HBsAg e Anti-HBc associados foi 0,98 e para o Anti-HCV foi de 0,82. O gasto para repetição destes marcadores foi de R\$ 28.956,55. O tempo de espera para o doador definir sua situação em relação à doença foi de uma mediana de 162 dias. A proporção de doadores notificados foi de 7,90%.

**Conclusão e considerações finais:** Os resultados obtidos evidenciam que esta concordância existe, variando de substancial a concordância quase perfeita, para os casos de interesse da vigilância epidemiológica. O tempo de espera evidencia o não atendimento de um critério básico da vigilância epidemiológica, o da oportunidade. A vigilância epidemiológica aceitando o resultado dos laboratórios do banco de sangue como suficientes estará evitando gastos para o sistema de saúde, agilizando o processo de vigilância, aumentando a capacidade operacional do laboratório da vigilância bem como encurtando o tempo de espera do doador para definir sua situação de saúde.

**Palavras-chave:** Hepatite B e C. Doadores de sangue. Vigilância das hepatites.

## ABSTRACT

**Introduction:** This document addresses issues related to epidemiological surveillance of hepatitis B and C in blood donors have been reported in SINAN NET in 2007 in Rio Grande do Sul is composed of a literature review on the serological markers and techniques used by the laboratories of the blood bank and epidemiological surveillance. On definitions and flows down the PNHV and an article comparing the results of laboratory blood bank with laboratory surveillance.

**Method:** Discusses the results of this cross-sectional study, with the evidence raised in the review and seeks to answer the questions that served as a stimulus for this study. The results agree? How much is spent to repeat the markers? How long does it take for a donor set their status in relation to the disease? What proportion of donors in the quantity of reported cases of viral hepatitis?

**Results:** Kappa coefficient for the marker HBsAg was 0.74 to 0.72 Anti-HBc, HBsAg and Anti-HBc was associated with 0.98 and the Anti-HCV was 0.82. Spending for repetition of these markers was \$ 28,956.55 real. The waiting time for donors to define their status in relation to the disease was a median of 162 days. The proportion of donors reported was 7.90%.

**Conclusion and final remarks:** The results show that this correlation exists, ranging from substantial to almost perfect agreement, for cases of interest for epidemiological surveillance. The waiting time shows the non-fulfillment of a basic criterion of epidemiological surveillance of opportunity. Epidemiological surveillance accepting the results of laboratory blood bank as insufficient, it will avoid costly to the health system, streamlining the process of monitoring, increasing the operational capacity of the laboratory surveillance as well as shortening the time for a donor to define their health situation.

**Keywords:** Hepatitis B and C. Blood donors. Surveillance of hepatitis.

## SUMÁRIO

Abreviaturas e Siglas -----	4
Resumo -----	5
Abstract -----	6
1. APRESENTAÇÃO -----	8
2. INTRODUÇÃO -----	9
3. REVISÃO DA LITERATURA -----	13
4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS -----	19
5. OBJETIVOS -----	21
5.1 – Objetivo Geral -----	21
5.2 – Objetivos específicos -----	21
6. ARTIGO -----	22
7. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS -----	37
Anexos -----	38
a. Projeto de Pesquisa -----	39
b. Ficha de Investigação -----	49

## 1. APRESENTAÇÃO

Este trabalho consiste na dissertação intitulada *Comparação entre os resultados para hepatite B e C dos laboratórios do banco de sangue e da vigilância epidemiológica do estado do Rio Grande do Sul no ano de 2007*, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em oito de setembro de 2009. O trabalho é apresentado em três partes, na ordem que segue:

1. Introdução, Revisão da Literatura, Referências Bibliográficas e Objetivos;
2. Artigo;
3. Conclusões e Considerações Finais;

Documentos de apoio, incluindo o Projeto de Pesquisa, estão apresentados nos anexos.



## 2. INTRODUÇÃO

As hepatites virais são doenças provocadas por diferentes agentes etiológicos, sua distribuição é universal e tem grande importância para a saúde pública e para o indivíduo por sua magnitude e transcendência.

O Ministério da Saúde implantou o Programa Nacional das Hepatites Virais (PNHV) no ano de 2002 (BRASIL, 2003) com a finalidade de coordenar e normatizar condutas, estabelecendo uma política nacional para o agravo.

O programa de controle das hepatites Virais do estado do Rio Grande do Sul, desenvolve suas atividades desde 1994 e a cada ano tem aumentado o número de casos notificados/ investigados que nos últimos anos dobrou, passando de aproximadamente 5000 para 10000 casos notificados (RIO GRANDE DO SUL, 2007).

Entre as definições de caso suspeito que o PNHV estabelece, temos a de doador de sangue suspeito de hepatite B e C: É todo aquele doador que apresentar pelo menos um marcador reagente ( HbsAg, AntiHbc ou AntiHCV ), realizado em seus laboratórios, este doador ficará impedido de doar sangue indefinidamente (RESOLUÇÃO, 2004), no entanto para considerar este caso como confirmado o PNHV determina que o serviço de vigilância repita estes marcadores, através do Laboratório Central de Saúde Pública . (BRASIL, p. 423)

O fato que justifica esta determinação está baseado no critério que o banco de sangue utiliza para o ponto de corte (cut off) entre os resultados reagentes e não reagentes.

O laboratório do banco de sangue calcula uma faixa entre 10 e 20% para mais e menos como zona cinzenta, desta forma aumentando a sensibilidade do teste utilizado.

Este procedimento é realizado visando diminuir a possibilidade de casos falsos negativos no banco de sangue, por outro lado, a vigilância epidemiológica não pode aceitar um caso falso positivo como verdadeiro frente às implicações decorrentes deste fato.

A questão técnica que respalda estes critérios diferentes é referente à sensibilidade e especificidade dos testes utilizados, no entanto, os *kits* utilizados tanto pelos laboratórios dos bancos de sangue como pelos da vigilância, são *kits* comerciais, algumas vezes produzidos pelos mesmos laboratórios.

O fluxo estabelecido pelo PNHV quanto ao doador de sangue que for HBsAg, AntiHbc e AntiHCV reagente é submeter à nova coleta de material para refazer os marcadores, pelo LACEN, usando um ponto de corte mais alto do que o utilizado pelo do banco de sangue, seguindo a orientação do laboratório produtor do kit.

Os marcadores que a vigilância utiliza para definir o caso até então suspeito, são: HBsAg, AntiHbc, AntiHbc IgM, e em situações especiais AntiHbs para hepatite B e AntiHCV e PCR para hepatite C.

Caso repita o resultado de reagente para o HBsAg , AntiHbc e o AntiHbc IgM for também reagente o caso é definido como um caso de hepatite B agudo. Caso o marcador AntiHbc IgM for não reagente o caso é definido como hepatite B crônica.

Para hepatite C repete o AntiHCV e é necessário o PCR para fechar o caso como hepatite C.

Como o objetivo da vigilância é além de identificar os casos de hepatites virais, identificar a provável fonte de infecção, para que as medidas de controle (vacinação dos suscetíveis, informações sobre a doença, cadeia de transmissão etc.) sejam adotadas, o serviço de vigilância colhe material dos comunicantes sexuais e domiciliares do caso, bem como do próprio indivíduo em investigação, se confirmar faz o encaminhamento para a assistência para que receba os cuidados clínicos necessários.

Na assistência, o cidadão agora como paciente, volta a colher material para ter o diagnóstico definitivo de hepatite tipo B ou C, na maioria das vezes, repete os marcadores já realizados e dependendo outros marcadores serão solicitados tais como: HbeAg, AntiHbe, marcadores para avaliar a replicação viral, juntamente com exames de biologia molecular (PCR).

Todo este processo nos remete as seguintes situações:

1. Insegurança no doador, por levar muito tempo para ter definido sua condição de saúde;
2. Perda de casos suspeitos, muitos doadores não procuram o serviço de vigilância para serem investigados, (não se sentem doentes), pois a maioria ou tem cicatriz imunológica ou são portadores assintomáticos;
3. Gera novos gastos para o sistema de saúde;
4. Sobrecarga da capacidade instalada;
5. Diminuição na capacidade de resposta do programa.

Até o presente momento esta situação não foi avaliada, não se tem informação confiável do quanto representa no volume de casos notificados o quantitativo dos doadores de sangue, e o quanto representa, em termos de gastos, a repetição dos marcadores sorológicos para este grupo.

O que temos observado, na rotina desta atividade, é uma grande concordância entre os resultados obtidos pelos laboratórios do banco de sangue e da vigilância, no entanto, não passa de uma impressão que necessita ser ou não comprovada.

### 3. REVISÃO DE LITERATURA

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que existam 350 milhões de infectados no mundo com hepatite viral, no Brasil este número atinge quatro milhões.

O estado do Rio Grande do Sul no ano de 2007 registra a notificação de 9000 casos. (RIO GRANDE DO SUL, 2007)

As hepatites virais são doenças causadas por diferentes agentes etiológicos, com distribuição universal, tendo em comum o hepatotropismo.

Possuem semelhanças do ponto de vista clínico-laboratorial, mas apresentam importantes diferenças epidemiológicas e quanto à sua evolução (BRASIL, 2005, p. 409).

O programa de controle das hepatites Virais do estado do Rio Grande do Sul desenvolve suas atividades desde 1994. (RIO GRANDE DO SUL, 2007, 2008)

O Ministério da Saúde implantou o Programa Nacional das Hepatites Virais (PNHV) no ano de 2002 com a finalidade de coordenar e normatizar condutas, estabelecendo uma política nacional para o agravo. (BRASIL, 2003)

Os agentes etiológicos que causam as hepatites mais relevantes do ponto de vista epidemiológico são designados por letras do alfabeto (vírus A, vírus B, vírus C, vírus D, vírus E) que infectam as células hepáticas, no entanto se diferenciam quanto às formas de transmissão e conseqüências clínicas (BRASIL, 2005, p. 409).

Os vírus B e C são transmitidos de forma parenteral, sexual e vertical, sendo mais freqüente a transmissão sexual pelo vírus B do que pelo C. (BRASIL, 2005, p 409)

Considerando a forma de transmissão das hepatites B e C e a inexistência de um tratamento definitivo a vigilância epidemiológica assume um papel preponderante no enfrentamento deste grave problema de saúde pública.

Com a obrigatoriedade da triagem sorológica, nos bancos de sangue, para hepatite B, em 1978 e para hepatite C em 1993 a transmissão, via transfusão de sangue, ficou relativamente rara. (RESOLUÇÃO, 2004). No entanto ainda persiste um risco potencial de transmissão uma vez que as técnicas sorológicas não apresentam 100% de especificidade e sensibilidade (SOARES, 1992; ALMEIDA, 2006; SCULLY et al., 1994; TSELIYOU et al., 2000).

A validade de um teste de triagem é definida como a capacidade deste teste identificar o que é, do que não é doente. A validade apresenta dois componentes: sensibilidade e especificidade. A sensibilidade é definida como a capacidade do teste identificar corretamente quem é doente. A especificidade é definida como a capacidade do teste identificar quem não é doente. (GORDIS, 1999).

Outro aspecto importante salientar é a questão do valor preditivo, do teste, entendendo como valor preditivo a probabilidade de doença. O valor preditivo positivo é a probabilidade de doença quando o resultado for positivo, o valor preditivo negativo é a probabilidade de não ser doença quando o resultado for negativo.

O valor preditivo de um teste é determinado não apenas pela sensibilidade e especificidade do teste, mas também pela prevalência da doença na população em estudo (FLETCHER, 1996).

Em nosso, meio a prevalência das hepatites B e C ainda merece maiores esclarecimentos (ANDRADE, 2006; ROSINI, 2003; PELEGRINI, 2007).

O inquérito sorológico que o Ministério da Saúde está patrocinando nas capitais brasileiras tem apontado para uma prevalência que varia dependendo do contexto considerado.

Os resultados parciais da prevalência das hepatites virais, nas capitais da região sul são apresentados no quadro abaixo. (PEREIRA, 2008)

	Anti-HBc20/69 anos	HbsAg 20/69 anos	Anti-HCV 20/69 anos
Porto Alegre	6,00	0,20	2,20
Florianópolis	7,60	1,00	1,20
Curitiba	7,60	0,40	1,00

O vírus da hepatite B (HBV) apresenta três antígenos: HbsAg, antígeno de superfície, HbcAg core do vírus e o HbeAg, enzima produzida para replicação viral.

O vírus da hepatite C (HCV) apresenta o HCV-RNA detectável por técnica de biologia molecular.

Como resposta a estes antígenos o sistema imune produz anticorpos específicos para cada um deles: AntiHbs anticorpo contra o antígeno de superfície, Anti-Hbc anticorpo contra o core do vírus e Anti-Hbe anticorpo contra a enzima e AntiHCV anticorpo contra o HCV (BRASIL, 2005).

Para o diagnóstico sorológico das hepatites virais contamos com os marcadores sorológicos para hepatite B e C. Os marcadores para hepatite B são: HBsAg, Anti-HBc, Anti-Hbe, HbeAg e Ant-iHbs.

Para a hepatite C contamos somente com o Anti-HCV.

O significado destes marcadores tanto para a clínica como para vigilância é fundamental uma vez que sua interpretação é suficiente para diagnosticar, fazer prognóstico e indicar tratamento.

Estes marcadores apresentam os seguintes significados para hepatite B:

HBsAg - é o primeiro marcador a surgir após a infecção pelo HBV, em torno de 30 a 40 dias, podendo permanecer detectável por toda a vida. Está presente tanto nas infecções agudas como crônicas.

AntiHBc ( anticorpos classe IgG) - é o marcador que indica contato prévio com o HBV. Permanece detectável por toda a vida dos indivíduos que tiveram contato com o vírus, mesmo com aqueles que não cronificaram significando cicatriz imunológica.

Anti-HBc IgM (anticorpo classe IgM contra o núcleo do HBV) - é um marcador de infecção recente, portanto confirma o diagnóstico de hepatite aguda, pode persistir por 6 meses após infecção.

Anti-Hbs (anticorpos contra o antígeno de superfície) - indica imunidade contra o HBV. É detectável geralmente entre 1 a 10 semanas após o desaparecimento do HBsAg e indica bom prognóstico. É encontrado isoladamente em indivíduos vacinados.

HbeAg (antígeno “e” do HBV ) - é indicativo de replicação viral e, portanto, de alta infectividade. Está presente na fase aguda, surge após o aparecimento do HBsAg e pode permanecer por até 10 semanas. Na hepatite crônica pelo HBV, a presença do HbeAg indica replicação viral e atividade da doença (maior probabilidade de evolução para cirrose).



Anti-HBe (anticorpo contra o antígeno “e” do HBV) - marcador de bom prognóstico na hepatite aguda pelo HBV. A soro conversão HBeAg para Anti-HBe indica alta probabilidade de resolução da infecção nos casos agudos ( ou seja, provavelmente o indivíduo não vai se tornar um portador crônico do vírus). Na hepatite crônica pelo HBV a presença do Anti-HBe, de modo geral, indica ausência de replicação viral, ou seja, menor atividade da doença e, com isso, menor chance de desenvolvimento de cirrose.

No atual momento, para hepatite C só está disponível comercialmente o marcador Anti-HCV (anticorpo contra o vírus C) - é o marcador de triagem para hepatite C. Indica contato prévio com o vírus, mas não define se a infecção é aguda, crônica ou já foi curada.

O diagnóstico de infecção aguda só pode ser feito com a viragem sorológica documentada, isto é, paciente inicialmente Anti-HCV negativo que converte, tornando-se Anti-HCV positivo e HCV-RNA positivo, detectado por técnica de biologia molecular (BRASIL, 2005).

As técnicas de biologia molecular têm sido usadas como padrão ouro para comparar a validade das técnicas sorológicas aplicadas para o diagnóstico rotineiro das hepatites virais no nosso meio, e pelos resultados obtidos tem demonstrado que cada vez mais estas técnicas nos asseguram resultados sensíveis e específicos (COLOMINA-RODRÍGUEZ et al., 2005; KLEINMAN et al., 2003; ARRAES et al., 2003 )

Outro aspecto que merece salientar em relação à validade de um teste sorológico é referente à questão da prevalência deste agravo, logo, o significado epidemiológico dos marcadores sorológicos das hepatites virais varia de acordo com o contexto analisado (DOUGLAS et al., 1993).

Os conhecimentos sobre os agentes etiológicos, particularmente quanto sua antigenicidade (LOBAINA et al., 2003), os avanços nas técnicas de sorologia

nos últimos anos, principalmente à custa de aumentar a sensibilidade e especificidade, (SCHMIDT, M. et al., 2006; NIEDERHAUSER C. et al., 2008), vem contribuindo para aumentar a segurança do diagnóstico das hepatites virais.

Resumindo as evidências levantadas nesta revisão concluímos que: os vírus HBV e HCV são excelentes antígenos, induzindo a produção de altos títulos de anticorpo, a prevalência das hepatites B e C são consideradas de média à alta em nosso meio, e as técnicas sorológicas evoluíram no sentido de aumentar tanto a sensibilidade quanto a especificidade.

Como o objetivo da vigilância é, além de identificar os casos de hepatites virais, identificar a provável fonte de infecção, para que as medidas de controle (vacinação dos suscetíveis, informações sobre a doença, cadeia de transmissão etc.) sejam adotadas o PNHV determina que todo o doador que apresentar marcador reagente para HBV ou HCV e for notificado, deverá refazer estes marcadores (BRASIL, 2005).

Esta determinação do PNHV tem sido respeitada pelo Programa de controle das hepatites virais no estado do Rio Grande do Sul, e o que temos observado, na rotina desta atividade é uma grande concordância entre os resultados obtidos pelos laboratórios do banco de sangue e da vigilância, no entanto, não passa de uma impressão que necessita ser ou não comprovada.

#### 4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Almeida R P, Cardoso DD. Detection of HBV DNA by nested-PCR in a HBsAg and anti-HBc negative blood bank donor. *J Clin Virol*. 2006 Jul; 36 (3): 231- 4.

Andrade A F, Oliveira-Silva M, Silva S G, Motta I J, Bonvicino C R. Seroprevalence of hepatitis B and C virus markers among blood donors in Rio de Janeiro, Brazil, 1998-2005. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2006 Sep. 101(6): 673-6.

Arraes L C, Ximenes R, Andrieu J M, Lu W, Barreto S, Pereira L M, Castelo A. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2003 May-Jun; 45(3): 137-40.

Brasil; Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Hepatites virais. In: Brasil; Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de vigilância epidemiológica. 6ªed. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2005. p. 409-33.

Brasil; Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS. TABWIN. Disponível em: < <http://w3.datasus.gov.br/datasus/index.php?area=040805> >. Acesso em: 12 ago. 2009.

Colomina-Rodríguez J, González-García D, Burgos-Teruel A, Fernández-Lorenz N, Guerrero-Espejo A. Significance of hepatitis B core antibody as the only marker of hepatitis B infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005 Feb; 23(2): 80-5.

Douglas DD, Taswell HF, Rakela J, Rabe D. Absence of hepatitis B virus DNA detected by polymerase chain reaction in blood donors who are hepatitis B surface antigen negative and antibody to hepatitis B core antigen positive from a United States population with a low prevalence of hepatitis B serologic markers. *Transfusion*. 1993 Mar; 33(3): 212-6.

Fletcher RH, Fletcher S W, Wagner, E H. *Epidemiologia clínica: elementos essenciais*. Porto Alegre: Artmed; 1996.

Gordis, Leon. Sect. I - The epidemiologic approach to disease and intervention: measuring the occurrence of disease. In: Gordis, Leon. *Epidemiology*. Philadelphia, Elsevier Health Sciences, 1999; chapter 4.

Kleinman SH, Kuhns MC, Todd DS, Glynn SA, McNamara A, DiMarco A, et al; Frequency of HBV DNA detection in US blood donors testing positive for the presence of anti-HBc: implications for transfusion transmission and donor screening. *Transfusion*. 2003 Jun; 43(6): 696-704.

Lobaina Y, García D, Abreu N, Muzio V, Aguilar J C. Mucosal immunogenicity of the hepatitis B core antigen. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003 Jan 17; 300(3): 745-50.

Niederhauser, C. et al. Blood donor screening: how to decrease the risk of transfusion-transmitted hepatitis. B virus? *Swiss Méd. Wkly*. 2008 Mar. 138, (9-10): 134-41.

Pereira, LMMB. Estudo de prevalência de base populacional das infecções pelos vírus das hepatites A, B e C no Brasil. [esláide em PowerPoint]. Recife; 2008.

Pelegri, A, Barbanera, ÉE, Gonçalves, FB. Incidência da infecção e de fatores de risco para os vírus das hepatites B e C em diferentes populações e a associação com diagnóstico sorológico, bioquímico e molecular. *Rev Panam Infectol*. 2007; 9(3): 32-38.

Resolução RDC nº 153/2004, Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Brasília, DF (Jun 24, 2004).

Rio Grande do Sul. Secretaria Estadual da Saúde. Centro Estadual de Vigilância em Saúde. *Boletim Epidemiológico*, 2007, Jun. 9(2): 8.

Rio Grande do Sul. Secretaria Estadual da Saúde. Centro Estadual de Vigilância em Saúde. *Boletim Epidemiológico*, 2008, Mar. 10(1): 8.

Rosini N, Mousse D, Spada C, Treitinger A. Seroprevalence of HbsAg, Anti-HBc and anti-HCV in Southern Brazil, 1999-2001. *Braz J Infect Dis*. 2003. Aug.7 (4): 262-7.

Scully LJ, Sung, H, Pennie RGP. Detection of hepatitis B virus DNA in the serum of Canadian hepatitis B surface antigen negative, anti-HBc positive individuals, using the polymerase chain reaction. *J Med Virol*. 1994 Nov. 44, (3): 293-7.

Schmidt M, Nübling CM, Scheiblaue H, Chudy M, Walch LA, Seifried E, Roth WK, et al. Anti-HBc screening of blood donors: a comparison of nine Anti-HBc tests. *Vox Sang*. 2006 Oct; 91(3): 237-43.

Soares MCP. Diagnóstico sorológico das hepatites virais: informações de uso prático. 2ª ed. Belém: Instituto Evandro Chagas, Fundação Nacional de Saúde, 1992. 20 p.

Tseliou P, Spiliotakara A, Dimitracopoulos GO, Christofidou M. *Haematologia (Budap)*. Detection of hepatitis B virus DNA in blood units with anti-HBc as the only positive serological marker. *Haematologia (Budap)*, 2000. 30 (3): 159-65.

## **5. OBJETIVOS**

### **5.1 - Objetivo geral**

Comparar os resultados dos marcadores ( HBsAg, AntiHBc e AntiHCV ) reagentes, realizados pelo banco de sangue com os do serviço de vigilância.

### **5.2 - Objetivos específicos**

Medir a força de concordância entre os resultados do banco de sangue e da vigilância.

Estimar quanto se gasta na repetição destes marcadores.

Estimar o tempo médio de espera para que o doador de sangue defina sua situação em relação à doença.

Conhecer a proporção de doadores de sangue no quantitativo dos casos notificados de hepatite virais.

## **6. ARTIGO**

**Comparação entre os resultados para hepatite B e C dos laboratórios do banco de sangue e da Vigilância Epidemiológica do estado do Rio Grande do Sul no ano de 2007**

**Comparison between the results for hepatitis B and C laboratories of the blood bank and the epidemiological Surveillance of the state of Rio Grande do Sul in 2007**

**Fernando José Cezimbra Faraco**

Médico Veterinário; Especialista em Epidemiologia pela UFPEL, Técnico do Centro Estadual de Vigilância em Saúde da Secretaria da Saúde do Estado do Rio Grande do Sul

E-mail: fernando-faraco@saude.rs.gov.br

**Mário Bernardes Wagner**

Médico; PhD em Epidemiologia pela London School of Hygiene and Tropical Medicine, Professor Adjunto da UFRGS e PUC

E-mail: mwconsultoria@mw.com.br

## Resumo

**Introdução:** este artigo compara os resultados dos doadores de sangue para hepatite B e C realizados pelos laboratórios do banco de sangue com os resultados do laboratório da vigilância epidemiológica.

**Método:** trata-se de um estudo transversal sobre a força de concordância entre os marcadores sorológicos para hepatite B e C, seguido de um estudo descritivo para identificar: quanto se gasta para a repetição destes marcadores, qual o tempo de espera para o doador definir seu estado de saúde e qual é a proporção de doadores no quantitativo dos casos notificados/ investigados de hepatite viral, no estado do Rio Grande do Sul no ano de 2007. A amostra foi a totalidade dos doadores de sangue que apresentaram pelo menos um marcador reagente para hepatite B ou C, nos laboratórios do banco de sangue e que foram notificados à Secretaria da Saúde, totalizando 713 casos. Os dados pertencem ao banco de dados do Sistema de Informações de Agravos de Notificação (SINAN NET) da Vigilância Epidemiológica do Centro Estadual de Vigilância em Saúde da Secretaria da Saúde do Estado do Rio Grande do Sul.

**Resultados:** o coeficiente Kappa para o marcador HBsAg foi de 0,74 para o Anti-HBc 0,72 , para HBsAg e Anti-HBc associados foi 0,98 e para o Anti-HCV foi de 0,82. O gasto para repetição destes marcadores foi de R\$ 28.956,55. O tempo de espera para o doador definir sua situação em relação à doença foi de uma mediana de 162 dias. A proporção de doadores notificados foi de 7,90%.

**Conclusão:** os resultados obtidos evidenciam que esta concordância existe, variando de substancial a concordância quase perfeita para os casos de interesse da vigilância epidemiológica.

O tempo de espera evidencia o não atendimento de um critério básico da vigilância, o da oportunidade.

**Palavras-chave:** Hepatite B e C. Doadores de sangue. Vigilância das hepatites.

## Abstract

**Introduction:** This article compares the results of blood donors for hepatitis B and C achieved by the laboratories of the blood bank with laboratory results of epidemiological surveillance.

**Method:** this is a cross-sectional study on the strength of agreement between the serological markers for hepatitis B and C, followed by a descriptive study to identify: how much is spent for the repetition of these markers, which the waiting time for the donor set their health and what is the proportion of donors on the amount of cases reported / investigated viral hepatitis in the state of Rio Grande do Sul in 2007. The sample was all the blood donors who had at least one marker reagent for hepatitis B or C in the laboratory blood bank and notified the Department of Health, totaling 713 cases. The data belong to the database of the Information System of Notifiable Diseases (SINAN NET) of the Surveillance State Center for Health Surveillance Secretariat of Health of Rio Grande do Sul.

**Results:** Kappa coefficient for the HBsAg marker was 0.74 to 0.72 Anti-HBc, HBsAg and Anti-HBc was associated with 0.98 and the Anti-HCV was 0.82. Spending for repetition of these markers was \$ 28,956.55 real. The waiting time for donors to define their status in relation to the disease was a median of 162 days. The proportion of donors reported was 7.90%.

**Conclusion:** The results show that this correlation exists, ranging from substantial to almost perfect agreement for the cases of interest for epidemiological surveillance.

The waiting time shows the non-fulfillment of a basic criterion of the monitoring of the chance.

**Keywords:** Hepatitis B and C. Blood donors. Surveillance of hepatitis.



## **Introdução**

Entre as definições de caso suspeito que o Programa Nacional das Hepatites Virais (PNHV) estabelece, temos a de doador de sangue suspeito de hepatite B e C: É todo doador de sangue que apresentar pelo menos um marcador reagente (HBsAg, Anti-HBc e Anti-HCV) realizados em seus laboratórios.(BRASIL, 2005).

Este caso deve ser notificado ao serviço de Vigilância epidemiológica que deverá investigar, inclusive com a repetição dos marcadores e se confirmar o resultado reagente, proceder às medidas de controle adequadas e encaminhar o paciente para a área assistencial.

A justificativa para esta recomendação está baseada no fato de que a alta sensibilidade necessária nos testes do banco de sangue, levaria alguns casos, falso-positivos, serem considerados como fontes de infecção pela vigilância epidemiológica.

O que temos observado, na rotina desta atividade, é uma grande concordância entre os resultados obtidos pelos laboratórios do banco de sangue e da vigilância epidemiológica, principalmente quanto aos marcadores HBsAg e Anti-HBc, associados, e ambos são reagentes.

O objetivo com este estudo é verificar se esta concordância existe, quanto se gasta para repetir estes marcadores, quanto tempo o doador leva para definir sua situação de saúde em relação à doença e qual a proporção de doadores no quantitativo de casos notificados no Sistema Nacional de Agravos, no Rio Grande do Sul no ano de 2007.

## **Método**

Trata-se de um estudo transversal sobre a força de concordância entre os marcadores sorológicos para hepatite B e C (HBsAg, Anti-HBc e Anti-HCV), realizado pelos laboratórios do banco de sangue e o laboratório da vigilância epidemiológica, seguido de um estudo descritivo para identificar: quanto se gasta para a repetição destes marcadores, qual o tempo de espera para o doador definir seu estado de saúde e qual é a proporção de doadores no quantitativo dos casos notificados/investigados de hepatite viral.

Os dados analisados pertencem ao banco de dados SINAN NET da Vigilância Epidemiológica da Secretaria da Saúde do Estado do Rio Grande do Sul (SES) referentes aos casos suspeitos de hepatite viral notificados no estado do Rio Grande do Sul no ano de 2007.

O critério de seleção para compor a amostra foi a totalidade dos doadores que apresentaram pelo menos um resultado reagente para os marcadores acima especificados e que tenham sido notificados no SINAN NET sendo encaminhados pelo banco de sangue, de acordo com o campo 42 da ficha de investigação. (ANEXO B).

Utilizando os próprios recursos do SINAN NET (BRASIL, 2007) foram identificados os casos de doadores notificados, bem como eliminadas as duplicidades e inconsistências do banco, totalizando 713 casos.

A identificação do caso é pelo número da notificação no SINAN NET, desta forma, garantindo o anonimato do doador.

As análises foram processadas pelos programas Tabwin (BRASIL, 2009) e SPSS (1997).

Para medir a força de concordância entre os resultados do laboratório do banco de sangue e do da vigilância foi utilizado o coeficiente Kappa (FLEISS, 1981), onde o resultado reagente é entendido como positivo e resultado não reagente como negativo.

Para o cálculo do tempo de espera foi utilizado como referencia a data do resultado do teste, pelo laboratório do banco de sangue e a data do encerramento do caso, campos 43 e 52 respectivamente da ficha de investigação (ANEXO B), sendo calculado, média, mediana, moda e os percentil 25, 50 e 75, utilizando o programa SPSS (1997).

Para o cálculo da proporção de doadores no quantitativo dos casos notificados/ investigados foi utilizado o número de doadores notificados, campo 42 (ANEXO B) e total de casos notificados.

Para o cálculo do gasto para a repetição dos marcadores foi utilizado o valor da Tabela SUS para cada marcador realizado e o quantitativo de testes realizados pelo laboratório da vigilância no total de casos de doadores notificados (BRASIL, 2008).

Cabe salientar algumas limitações que podem interferir nestes resultados, tais como: não dispomos da informação de quantos são doadores de repetição ou primo-doadores.

Por outro lado, uma prática que está em pleno desenvolvimento, pela população em geral, especialmente por grupos de maior vulnerabilidade, é a utilização dos testes do banco de sangue como meio de triagem.

Estas situações podem interferir diretamente sobre a prevalência das hepatites virais nos resultados de doadores de sangue e conseqüentemente interferir nestes resultados.

## Resultados

Do total de 713 doadores estudados, 524 resultados totalizaram a amostra para o marcador HBsAg, 533 para antiH-Bc, 133 para HBsAg e Anti-HBc associados e 504 para o Anti-HCV.

A diferença entre o total de doadores e o total de resultados de teste, é justificada pelo fato, de um doador ser testado para mais de um marcador.

Tabela 1 - Comparação dos achados entre o banco de sangue e a vigilância epidemiológica (marcadores da hepatite B)

Banco de Sangue	Vigilância Epidemiológica					
	HBsAg		Anti-HBc		HBsAg & Anti-HBc	
	[+] n=129	[-] n=395	[+] n=435	[-] n=98	[+] n=77	[-] n=56
[+]	101	22	425	31	77	1
[-]	28	373	10	67	0	55
Kappa*	0,74		0,72		0,98	
IC95%	0,67 a 0,81		0,64 a 0,80		0,95 a 1,00	

\* Coeficiente de concordância Kappa obtido por método ponderado e seu respectivo intervalo de confiança de 95%

Tabela 2 - Comparação dos achados entre o banco de sangue e a vigilância epidemiológica (marcador da hepatite C)

Banco de Sangue	Vigilância Epidemiológica	
	AntiHCV	
	[+]	[-]
[+]	107	7
[-]	27	363
Kappa*	0,82	
IC95%	0,76 a 0,88	

\* Coeficiente de concordância Kappa obtido por método ponderado e seu respectivo intervalo de confiança de 95%

As tabelas 1 e 2 demonstram os resultados obtidos com os marcadores para hepatite B e C, onde o coeficiente Kappa foi de 0,74 para o marcador HBsAg, 0,72 para o Anti-HBc, 0,98 para a associação do HBsAg e Anti-HBc e 0,82 para o Anti-HCV.

Landis e Koch (1977) estabelecem que valores entre 0,61 e 0,80 são considerados como substancial concordância e que valores entre 0,81 a 1,00 são considerados concordância quase perfeita.

Tabela 3 - Taxa de falso-positivos por marcador sorológico para hepatite B e C, realizado pelo banco de sangue com o resultado da vigilância epidemiológica.				
	HBsAg	Anti-HBc	HBsAg & Anti-HBc	Anti-HCV
Taxa de falso-positivo	5,56	31,63	1,78	1.89

A taxa no marcador Anti-HBc se destaca, no entanto este marcador isolado tem um único significado, contato prévio com o vírus da hepatite B (VHB), não indicando fonte de infecção.

Tabela 4 - Tempo de espera, em dias, entre o resultado do banco de sangue e o resultado da vigilância epidemiológica.	
	Dias
Média	342,84
Mediana	162,00
Moda	104,00
Percentil 25	104,00
Percentil 50	162,00
Percentil 75	241,00
Total de casos	713

Com este tempo de espera (mediana de 162 dias) entre o resultado do banco de sangue e o da vigilância epidemiológica, é suficiente para que o

HBsAg se torne negativo nas formas agudas, logo é de se esperar que nestes dados predominem casos crônicos de hepatite B.

Tabela 5 - Total gasto na repetição dos marcadores dos resultados do banco de sangue pelo laboratório da Vigilância epidemiológica.			
	Preço unitário	Quantitativo	Total
HBsAg	18,55	524	9.720,20
Anti-HBc	18,55	533	9.887,15
Anti-HCV	18,55	504	9.349,20
total	-	1561	28.956,55

O gasto total com a repetição dos marcadores pela vigilância epidemiológica foi de 28.956,55 reais, neste calculo não foram considerados os custos, mas tão somente o valor pago pela realização do teste, conforme os valores da Tabela SUS.

Tabela 6 – Percentual de doadores de sangue investigados para hepatites virais, pelo serviço de vigilância epidemiológica no Rio Grande do Sul, 2007

	Total de casos	Total de doadores	Percentual
2007	9019	713	7,90

É de 7,90% a proporção de doadores de sangue que foram investigados no ano de 2007 pelo Serviço de vigilância epidemiológica do estado do Rio Grande do Sul.

## Discussão

O resultado de um teste laboratorial assume significado somente quando analisado em um contexto maior, qual seja: as condições da tecnologia aplicada, a condição do indivíduo a ser testada, a situação epidemiológica do agravo em estudo e a intenção pela qual se deseja conhecer este resultado.

Considerando este contexto cabe salientar que: o maior objetivo da vigilância epidemiológica das doenças transmissíveis é identificar a provável fonte de infecção para estabelecer as medidas de controle e interromper a cadeia de transmissão.

O tempo de espera entre o resultado do banco de sangue e o resultado do laboratório da vigilância epidemiológica foi grande, (mediana de 162 dias) influenciando na força de concordância para os marcadores analisados, além de perdermos a oportunidade de identificar prováveis fontes de infecção na forma aguda da doença.

Possibilitou gerar um quantitativo de casos HBsAg reagentes no banco de sangue, serem não reagentes no laboratório da vigilância epidemiológica, uma vez que até 90% dos infectados pelo vírus B evoluem para cura, tornando-se HbsAg não reagente em aproximadamente 180 dias (BRASIL, 2005) .

Este fato também interferiu diretamente sobre a força de concordância (kappa 0,74) bem como a taxa de falso-positivos (5,56%) em relação ao marcador HBsAg.

Esta situação é reforçada quando comparamos os resultados dos marcadores HBsAg e Anti-HBc associados, que evidenciam excelente força de concordância (kappa 0,98) bem como baixa taxa de falso-positivos (1,78%).

Nesta situação não existe a influencia do tempo de espera, pois a presença do VHB, em todos os casos, garante resultados concordantes bem como baixa taxa de falso-positivos.

Considerando os resultados para o marcador Anti-HBc, isoladamente, apesar da força de concordância ter sido boa (kappa 0,74), a taxa de falso-positivo é alta (31,63%), no entanto, o significado deste marcador é contato

prévio com o vírus B, não representando fonte de infecção, além do que, o longo tempo de espera ter influenciado este resultado.

Em relação ao marcador para hepatite C, Anti-HCV, a concordância foi quase perfeita (kappa 0,82), assim como o Anti-HBc, o significado deste marcador é contato prévio com o vírus C, no entanto, a probabilidade de um indivíduo Anti-HCV tornar-se doente crônico é de 90% (BRASIL, 2005).

Neste caso, a influencia do tempo de espera é pequena, pois a presença do VHC, na maioria dos casos, garante estímulo suficiente para resultados concordantes com baixa taxa de falso-positivos (1,89%).

Estes resultados evidenciam que para as hepatites crônicas a força de concordância é quase perfeita, com uma taxa de falso-positivos baixa.

Para o marcador HbsAg a concordância cai consideravelmente, sendo o grande tempo de espera, também o responsável por este fato.



## **Conclusão**

O que era uma impressão e que serviu como questão motivadora para este estudo, foi a grande concordância entre os resultados dos laboratórios do banco de sangue com os da vigilância epidemiológica.

Os resultados obtidos evidenciam que esta concordância existe, variando de substancial a concordância quase perfeita para os casos de interesse da vigilância epidemiológica.

O tempo médio de espera para o doador definir seu estado de saúde em relação à hepatite B e C é alto, mediana de 162 dias.

Evidenciando que este modelo não atende um critério básico da vigilância, o da oportunidade, pois as medidas de controle, não provocam o impacto na cadeia de transmissão da hepatite B e C, principalmente em relação aos casos de hepatites agudas.

O gasto na repetição dos testes foi de R\$ 28.956,55.

A proporção de doadores de sangue no quantitativo dos casos notificados foi de 7,90%.

## Referências

ALMEIDA R. P.; CARDOSO D. D. Detection of HBV DNA by nested-PCR in a HBsAg and anti-HBc negative blood bank donor. **J. Clin. Virol.**, v. 36, n. 3, p. 231- 4, jul. 2006.

ANDRADE, A. F. Seroprevalence of hepatitis B and C virus markers among blood donors in Rio de Janeiro, Brazil, 1998-2005. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 6, p. 673-6, set. 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 153/2004, de 14 de junho de 2004. 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 humano de sangue, e seus componentes, obtidos do sangue venoso, do cordão umbilical, da placenta e da medula óssea. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 24 de jun. 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS. **TABWIN**. Disponível em: < <http://w3.datasus.gov.br/datasus/index.php?area=040805> >. Acesso em: 12 ago. 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria GM nº 2080 de 31 de outubro de 2003. Institui o Programa Nacional para Prevenção e Controle das Hepatites Virais, o comitê técnico de acompanhamento e assessoramento do Programa e dá outras providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 4 novembro 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Hepatites virais. In: \_\_\_\_\_. **Guia de vigilância epidemiológica**. 6.ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2005. p. 409-433.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Sistema de Informação de Agravos de Notificação**. 2.ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2007.

BRASIL, 2008. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS Disponível em: [www.datasus.gov.br/](http://www.datasus.gov.br/) Acesso em: 1 dez. 2008.

COLOMINA-RODRÍGUEZ J. et al. Significance of hepatitis B core antibody as the only marker of hepatitis B infection. **Enferm. Infec. Microbiol. Clin.** v. 23, n. 2, p. 80-5, feb., 2005.

DOUGLAS, D. D. et al. Absence of hepatitis B virus DNA detected by polymerase chain reaction in blood donors who are hepatitis B surface antigen

negative and antibody to hepatitis B core antigen positive from a United States population with a low prevalence of hepatitis B serologic markers. **Transfusion**, v. 33, n. 3, p. 212-6, mar., 1993.

FLEISS J. L. **Statistical methods for rates and proportions**. 2. ed. New York: Wiley; 1981.

FLETCHER, R. H.; FLETCHER, S. W.; WAGNER, E. H. **Epidemiologia clínica: elementos essenciais**. Porto Alegre: Artmed, 1996.

GORDIS, Leon. Sect. I The epidemiologic approach to disease and intervention: measuring the occurrence of disease. In: \_\_\_\_\_. **Epidemiology**. Philadelphia, Elsevier Health Sciences, 1999. cap.4

HOURFAR, M.K. et al. Sensitivity and specificity of Anti-HBc screening assays - which assay is best for blood donor screening? **Int. J. Lab. Hematol.**, v. 30, jul. 2008.

KLEINMAN S. H. et al. Frequency of HBV DNA detection in US blood donors testing positive for the presence of anti-HBc: implications for transfusion transmission and donor screening. **Transfusion**, v. 43, n. 6, p. 696-704, Jun. 2003.

LANDIS, J. R.; KOCK G. G. The measurement of observer agreement for categorical data. **Biometrics**, v. 33, p. 159-74, 1977. LOBAINA, Y. et al. MUCOSAL immunogenicity of the hepatitis B core antigen. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, v. 300, n. 3, p. 745-50, jan. 2003.

NIEDERHAUSER, C. et al. Blood donor screening: how to decrease the risk of transfusion-transmitted hepatitis. B virus? **Swiss Méd. Wkly**. v. 138, n. 9-10, p.134-41.mar. 2008.

PELEGRINI, A.; Barbanera, E. E. Gonçalves F. B. Incidência da infecção e de fatores de risco para os vírus das hepatites B e C em diferentes populações e a associação com diagnóstico sorológico, bioquímico e molecular. **Rev. Panam. Infectol.**, v. 9, n. 3, p. 32-38, 2007.

PEREIRA, L. M. M. B. **Estudo de prevalência de base populacional das infecções pelos vírus das hepatites A, B e C no Brasil**. 2008. 35 esláides em PowerPoint.

RIO GRANDE DO SUL. Secretaria Estadual da Saúde. Centro Estadual de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico**, v. 9, n. 2, p. 8, jun. 2007.

RIO GRANDE DO SUL. Secretaria Estadual da Saúde. Centro Estadual de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico**, v. 10, n.1, p. 8, mar. 2008.

RIO GRANDE DO SUL. Secretaria Estadual da Saúde. Centro Estadual de Vigilância em Saúde. **Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN)**. Porto Alegre: CEVS, 2007.

ROSINI; N. et al. Seroprevalence of HbsAg, Anti-HBc and anti-HCV in Southern Brazil, 1999-2001. **Braz. J. Infect. Dis.**, v.4, p. 262-7, Aug., 2003.

SCULLY, L. J. et al. Detection of hepatitis B virus DNA in the serum of Canadian hepatitis B surface antigen negative, anti-HBc positive individuals, using the polymerase chain reaction. **J. Med. Virol.**, v. 44, n. 3, p. 293-7, Nov. 1994.

SCHMIDT M, et al. Anti-HBc screening of blood donors: a comparison of nine anti-HBc tests. **Vox Sang**, v. 91, n. 3, p. 237-43, Oct. 2006.

SOARES, M. do C. P. **Diagnóstico sorológico das hepatites virais**: informações de uso prático. 2. ed. Belém: Instituto Evandro Chagas, Fundação Nacional de Saúde, 1992. 20 p.

SPSS Brasil. **SPSS Statistics** (versão 8.0 for Windows). São Paulo, 1997. 1cd.

TSELIU, P. et al. Detection of hepatitis B virus DNA in blood units with anti-HBc as the only positive serological marker. **Haematologia (Budap)**, v. 30, n. 3, p.159-65. 2000.

## 7. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

A questão relevante a ser respondida é: A vigilância epidemiológica pode aceitar o resultado do laboratório do banco de sangue para prontamente assumir as medidas de controle adequadas para situação?

Frente aos resultados obtidos a vigilância epidemiológica pode aceitar estes resultados, e desta forma estaremos evitando gastos para o sistema de saúde, agilizando o processo de vigilância, aumentando a capacidade operacional do laboratório da vigilância bem como encurtando o tempo de espera do doador para definir sua situação de saúde.

No entanto, considerando as limitações levantadas em relação à amostra trabalhada, os diferentes contextos no âmbito nacional, sugerimos que seja estimulada a busca de mais e maiores evidências para que o PNVH revise os critérios para esta determinação, quanto à repetição dos marcadores sorológicos reagentes da hepatite B e C referentes aos doadores de sangue.

## **ANEXOS**

## **Anexo A - Projeto de Pesquisa**

***Título: Comparação entre os resultados para hepatite B e C (marcadores HbsAg, ntiHbc, AntiHcv) dos laboratórios do banco de sangue e da vigilância epidemiológica do estado do Rio Grande do Sul no ano de 2007***

## Introdução

As hepatites virais são doenças provocadas por diferentes agentes etiológicos, sua distribuição é universal e tem grande importância para a saúde pública e para o indivíduo por sua magnitude e transcendência.

O ministério da Saúde implantou o Programa Nacional das Hepatites Virais (PNHV) no ano de 2002 (Brasil, 2003), com a finalidade de coordenar e normatizar condutas, estabelecendo uma política nacional para o agravo.

O programa de controle das hepatites Virais do estado do Rio Grande do Sul, desenvolve suas atividades desde 1994 e a cada ano tem aumentado o número de casos notificados/investigados que nos últimos anos dobrou, passando de aproximadamente 5000 para 10000 casos notificados.

Entre as definições de caso suspeito que o PNHV estabelece (Brasil, 2005), temos a de doador de sangue suspeito de hepatite B e C: é todo aquele doador que apresentar pelo menos um marcador reagente (HbsAg , AntiHbc ou AntiHCV), realizado em seus laboratórios, este doador ficará impedido de doar sangue indefinidamente (Resolução, 2004), no entanto para considerar este caso como confirmado o PNHV determina que o serviço de vigilância repita estes marcadores.

O fato que justifica esta determinação está baseado na definição de caso reagente, o banco de sangue por uma questão de segurança, tem como critério para o ponto de corte entre os casos não reagentes e reagentes (*cut off*) um nível mais baixo do que o utilizado pela vigilância, maior sensibilidade. Este critério do banco de sangue deve-se ao fato de que o banco de sangue não pode correr o risco de um caso falso negativo, por outro lado a vigilância não pode assumir um caso falso positivo como verdadeiro frente às implicações decorrentes deste fato.

A questão técnica que respalda estes critérios diferentes é referente a sensibilidade e especificidade dos teste utilizados. Os *kits* utilizados tanto pelos laboratórios dos bancos de sangue como pelos da vigilância, são *kits* comerciais, algumas vezes produzidos pelos mesmos laboratórios.



O fluxo estabelecido pelo PNHV quanto ao doador de sangue que der HbsAg, AntiHbc e AntiHcv reagente é submeter à nova coleta de material para refazer os marcadores, usando um ponto de corte mais alto do que o utilizado pelo do banco de sangue.

Os marcadores que a vigilância utiliza para fechar o caso até então suspeito, são: HbsAg, AntiHbc, AntiHbc IgM, e em situações especiais AnthBs para hepatite B e AntiHCV e PCR para hepatite C (Brasil, 2005).

Caso repita o resultado de reagente para o HbsAg , AntiHbc e o AntiHbc IgM for também reagente o caso é encerrado como um caso de hepatite B agudo. Caso o marcador Anti Hbc IgM for não reagente o caso é encerrado como hepatite B crônica. Para hepatite C repete o AntiHCV e é necessário o PCR para fechar o caso como hepatite C.

Como o objetivo da vigilância é além de identificar os casos de hepatites virais, identificar a provável fonte de infecção, para que as medidas de controle (vacinação dos suscetíveis, informações sobre a doença, cadeia de transmissão etc.) sejam adotadas, o serviço de vigilância colhe material dos comunicantes sexuais e domiciliares do caso, bem como do próprio indivíduo em investigação, se confirmar faz o encaminhamento para a assistência para que receba os cuidados clínicos necessários.

Na assistência, o cidadão agora como paciente, volta a colher material para ter o diagnóstico definitivo de hepatite tipo B ou C, na maioria das vezes, repete os marcadores já realizados e dependendo outros marcadores serão solicitados tais como: HbeAg, AntiHbe, marcadores para avaliar a replicação viral, juntamente com exames de biologia molecular (PCR).

Todo este processo nos remete as seguintes situações:

Insegurança no doador, por levar muito tempo para ter definido sua condição de saúde.

Perda de casos suspeitos, muitos doadores não procuram o serviço de vigilância para serem investigados, (não se sentem doentes), pois a maioria ou tem cicatriz imunológica ou são portadores assintomáticos.

Gera novos gastos para o sistema de saúde.

Sobrecarga da capacidade instalada.

Diminuição na capacidade de resposta do programa.

Até o presente momento esta situação não foi avaliada, não se tem informação confiável do quanto representa no volume de casos notificados o quantitativo dos doadores de sangue, e o quanto representa, em termos de gastos, a repetição dos marcadores sorológicos para este grupo.

O que temos observado, na rotina desta atividade é uma grande concordância entre os resultados obtidos pelos laboratórios do banco de sangue e da vigilância, no entanto, não passa de uma impressão que necessita ser ou não comprovada.

### **Objetivo geral**

Comparar os resultados dos marcadores (HbsAg, AntiHbc e AntiHcv) reagentes, realizados pelo banco de sangue com os do serviço de vigilância.

### **Objetivos específicos**

Medir a força de concordância entre os resultados do banco de sangue e da vigilância.

Estimar quanto é gasto para repetir estes marcadores.

Estimar o tempo médio de espera para que o doador de sangue defina sua situação em relação à doença.

Conhecer a proporção de doadores de sangue no quantitativo dos casos notificados de hepatite B.

## **Método**

Trata-se de um estudo transversal sobre a força de concordância entre os marcadores sorológicos para hepatite B e C (HbsAg, anti Hbc e anti Hcv), realizado pelos laboratórios do banco de sangue e o laboratório da vigilância epidemiológica, seguido por um estudo descritivo para identificar: quanto custa repetir estes marcadores, qual é o tempo de espera para o doador confirmar seu estado de saúde e qual é a proporção de doadores no quantitativo de casos notificados de hepatites virais no estado do Rio Grande do Sul.

Os dados analisados pertencem ao banco de dados da vigilância epidemiológica (SINAN NET 2007) da Secretaria da Saúde do Estado do Rio Grande do Sul (SES) referentes aos casos notificados para os serviços de vigilância municipais como casos suspeitos de hepatite viral notificados no estado do Rio Grande do Sul no ano de 2007.

A partir do banco SINAN NET 2007 será realizada a limpeza do banco quanto: duplicidades e inconsistências, gerando uma lista de casos notificados de doadores que foram encaminhados pelo banco de sangue e que apresentem pelo menos um dos marcadores reagentes (HbsAg, AntiHbc ou AntiHCV) (Brasil, 2007).

O critério para compor a amostra deste estudo é a totalidade dos casos notificados encaminhados pelo banco de sangue com pelo menos um dos marcadores reagente.

Será utilizado o programa Tabwin para as distribuições de freqüência relativas as Coordenadorias Regionais de Saúde e o Estado (Brasil, 2007).

Uma vez que se identifique o doador como um caso notificado, encaminhado pelo banco de sangue, o número da notificação passa a ser a forma de identificação do caso, desta forma mantendo-se o anonimato do doador.

## **Análise**

Para medir a força de concordância entre os resultados reagentes do laboratório do banco de sangue e do da vigilância será utilizado o coeficiente Kappa.(Fleiss, 1981).

Para o calculo do tempo médio de espera entre o resultado do teste do banco de sangue até o caso ser investigado será utilizado como referencia a data do resultado do teste pelo laboratório do banco de sangue e a data do encerramento do caso com o resultado do marcador realizado pelo laboratório da vigilância.

Para o calculo da proporção de doadores no quantitativo dos casos notificados será utilizado o número de doadores reagentes a no mínimo um marcador reagente sobre o total de casos de notificados, utilizando a distribuição binomial para o calculo do intervalo de confiança desta proporção.

Para o calculo do gasto da repetição dos marcadores reagentes, pelo laboratório da vigilância, será utilizado o valor médio do preço de mercado para cada um dos testes e o quantitativo de testes realizados pelo laboratório da vigilância.

O nível de significância adotado será de  $\alpha = 0,05$  e os dados serão processados com o programa SPSS.

## **Aspectos Éticos**

Os dados trabalhados no presente estudo serão dados secundários registrados no banco sangue da vigilância epidemiológica (SINAN NET 2007) da SES/RS.

A busca inicial destes dados ocorrerá a partir de uma listagem nominal dos doadores de sangue que apresentarem pelo menos um marcador sorológico reagente para hepatite B ou C. (HbsAg, antiHbc, antiHcv) e que foram notificados para o serviço de vigilância epidemiológica municipal e que estão registrados no SINAN NET, uma vez realizado a limpeza do banco quanto a : duplicidades e inconsistências , a identificação do caso passa a ser o número da notificação, desta forma mantendo-se o anonimato do doador.

Os pesquisadores assinarão um termo comprometendo-se em preservar a identidade dos indivíduos pesquisados.

## Cronograma

Atividades	2007					2008											
	ago	set	out	nov	dez	jan	fev	mar	abr	maio	jun	jul	ago	set	out	nov	dez
Elaborar projeto	x	x															
Revisão Bibliográfica	x	x	x	x	x	x	x	X	x								
Apresentação para comissão do pós-graduação					x												
Apresentação para comissão de ética									x								
Coleta de dados						x											
Compatibilização dos dados							x	x									
Análise dos dados									x	x	x	x					
Redação da dissertação									x	x	x	x					
Revisão da dissertação Apresentação da dissertação													x	x	x	x	x

## Referências

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria GM nº 2080 de 31 de outubro de 2003. Institui o Programa Nacional para Prevenção e Controle das Hepatites Virais, o comitê técnico de acompanhamento e assessoramento do Programa e dá outras providências. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 4 novembro 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Hepatites virais. In: \_\_\_\_\_. Guia de vigilância epidemiológica. 6.ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2005. p. 409-433.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 153/2004, de 14 de junho de 2004. 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 humano de sangue, e seus componentes, obtidos do sangue venoso, do cordão umbilical, da placenta e da medula óssea. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 24 de jun. 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Sistema de Informação de Agravos de Notificação. 2.ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2007.

FLEISS J. L. Statistical methods for rates and proportions. 2. ed. New York: Wiley; 1981.



## Anexo B - Ficha de Investigação

República Federativa do Brasil  
Ministério da Saúde

**SINAN**  
SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO  
FICHA DE INVESTIGAÇÃO **HEPATITES VIRAIS**

Nº

**Suspeita clínica/bioquímica:**

**- Sintomático icterício:**

- \* Indivíduo que desenvolveu icterícia subitamente com ou sem: febre, mal estar, náuseas, vômitos, mialgia, colúria e hipocolia fecal.
- \* Indivíduo que desenvolveu icterícia subitamente e evoluiu para óbito, sem outro diagnóstico etiológico confirmado.

**- Sintomático anictérico:**

- \* Indivíduo sem icterícia, com um ou mais sintomas (febre, mal estar, náusea, vômitos, mialgia) e valor aumentado das aminotransferases.

**- Assintomático:**

- \* Indivíduo exposto a uma fonte de infecção bem documentada (hemodiálise, acidente ocupacional, transfusão de sangue ou hemoderivados, procedimentos cirúrgicos/odontológicos/colocação de "piercing"/tatuagem com material contaminado, uso de drogas com compartilhamento de instrumentos).
- \* Comunicante de caso confirmado de hepatite, independente da forma clínica e evolutiva do caso índice.
- \* Indivíduo com alteração de aminotransferases igual ou superior a três vezes o valor máximo normal destas enzimas.

**Suspeito com marcador sorológico reagente:**

- Doador de sangue:
- Indivíduo assintomático doador de sangue, com um ou mais marcadores reagentes de hepatite B e C.
- Indivíduo assintomático com marcador: reagente para hepatite viral A, B, C, D ou E.

<b>Dados Gerais</b>	1 Tipo de Notificação <span style="float: right;">2 - Individual</span>	
	2 Agravado/doença <span style="font-size: 1.2em; font-weight: bold; margin-left: 100px;">HEPATITES VIRAIS</span>	3 Data da Notificação
	4 UF	5 Município de Notificação
	6 Unidade de Saúde (ou outra fonte notificadora)	7 Data dos Primeiros Sintomas
<b>Notificação Individual</b>	8 Nome do Paciente	
	9 Data de Nascimento	10 (ou) Idade
	11 Sexo M - Masculino <input type="checkbox"/> F - Feminino <input type="checkbox"/> I - Ignorado	12 Gestante
	13 Raça/Cor	
<b>Dados de Residência</b>	14 Escolaridade	
	15 Número do Cartão SUS	16 Nome da mãe
	17 UF	18 Município de Residência
	19 Distrito	20 Bairro
	21 Logradouro (rua, avenida,...)	22 Número
	23 Complemento (apto., casa, ...)	24 Geo campo 1
	25 Geo campo 2	26 Ponto de Referência
<b>Antecedentes Epidemiológicos</b>	31 Data da Investigação	
	32 Ocupação	
	33 Suspeita de:	34 Tomou vacina para:
35 Institucionalizado em		36 Agravos associados
37 Contato com paciente portador de HBV ou HBC		38 Sexual

Hepatites Virais

Sinan NET

SVS 29/09//2006

