

**TRIAGEM PARA HEPATITE B EM DOADORES DE SANGUE NO
ESTADO DO AMAZONAS**

ROSA CRISTINA CALDAS BELOTA

**MANAUS
2020**

ROSA CRISTINA CALDAS BELOTA

**TRIAGEM PARA HEPATITE B EM DOADORES DE SANGUE NO ESTADO
DO AMAZONAS.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Hematologia da Universidade do Estado do Amazonas, em convênio com a Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas-HEMOAM, para obtenção do grau de Mestre em Hematologia.

Orientador: Dr. Sérgio Roberto Lopes Albuquerque

**MANAUS
2020**

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central da Universidade do Estado do Amazonas

B452t Belota, Rosa Cristina Caldas
2020

Triagem para Hepatite B em doadores de sangue no Estado do Amazonas / Rosa Cristina Caldas Belota. -Manaus:Hemoam,2020.79 f.

Orientador: Dr. Sérgio Roberto Lopes Albuquerque

Dissertação (Pós-Graduação em Ciências Aplicadas a Hematologia da Universidade do Estado do Amazonas),2020.

1.HBsAg.2. Anti-HBc.3. NAT HBV.4. Carga Viral .5. Hepatite
B.I. Albuquerque, Sérgio Roberto Lopes II. Título.

CDU:616.36-002

ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO Nº 03/2020

Aos dezesseis dias do mês de março do ano de 2020, às 14h00, realizou-se na sala de aula 10, Bloco E, 1º andar da Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas – HEMOAM, sito Av. Constantino Nery, 4397 – Chapada, a Defesa de Dissertação de Mestrado da aluna **Rosa Cristina Caldas Belota**, sob o título “**Triagem para Hepatite B em Doadores de Sangue no Estado do Amazonas**”, tendo como orientador o Prof. Dr. **Sérgio Roberto Lopes Albuquerque**, segundo encaminhamento do Prof. Dr. Nelson Abrahim Fraiji, Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas a Hematologia e de acordo com os registros constantes na Secretaria Geral da Universidade do Estado do Amazonas, a Banca julgadora foi composta pelos seguintes componentes, que deram o parecer final sobre a Defesa, tendo sido atribuído a aluna o conceito discriminado no parecer da referida Comissão.

Membros	Parecer	Assinatura
Prof. Dr. Allyson Guimarães Costa - Presidente	Aprovado(a) <input checked="" type="checkbox"/> (X) Reprovado(a) <input type="checkbox"/> ()	Assinatura: <i>Allyson G. da Costa</i> CPF: <i>877.951.952-07</i>
Prof. Dra. Leny Nascimento da Motta Passos - HEMOAM	Aprovado(a) <input checked="" type="checkbox"/> (X) Reprovado(a) <input type="checkbox"/> ()	Assinatura: <i>Leny N. da Motta Passos</i> CPF: <i>054.842.462-00</i>
Prof. Dra. Márcia da Costa Castilho – FMT-HVD	Aprovado(a) <input checked="" type="checkbox"/> (X) Reprovado(a) <input type="checkbox"/> ()	Assinatura: <i>Márcia da Costa Castilho</i> CPF: <i>243.061.002-78</i>

O parecer final da Defesa de Dissertação foi :

Aprovado

Não Aprovado

Allyson G. da Costa
Presidente da Banca Examinadora

AGRADECIMENTOS

A Deus, pelo dom da vida, por iluminar todos os dias os meus passos, por se fazer presente nas minhas fraquezas e por conceder a mim mais uma conquista.

À minha família, meu porto seguro, por sempre acreditarem em mim e me apoiarem em todas as circunstâncias enfrentadas durante essa jornada.

Ao meu orientador, **Dr. Sérgio Roberto Lopes Albuquerque**, pela paciência, compreensão e dedicação com os quais me orientou. Muito obrigada por todos os ensinamentos, conselhos, admoestações, compreensão e imensa disponibilidade durante toda a execução deste trabalho. Obrigada por seu profissionalismo, competência durante minha orientação, sua inteligência e humildade me fizeram crescer e me tornar uma pessoa melhor tanto pessoalmente quanto profissionalmente.

Ao **Dr. José Pereira de Moura Neto**, que colaborou com os conhecimentos estatísticos deste trabalho. Obrigada pelo tempo dedicado, disponibilidade e paciência a mim dispensada durante o desenvolvimento deste trabalho.

Aos professores que tanto me ensinaram e inspiraram durante o Mestrado, **Gemilson Soares Pontes** (Epidemiologia Clínica), **Erich Vinicius de Paula** (Atualização em Temas de Hematologia) e **todos** os demais.

Ao corpo administrativo do Mestrado em Ciências Aplicadas à Hematologia, especialmente à **Wilmara e Greissy**, por sempre me orientar frente às dúvidas e dificuldades.

Aos colaboradores laboratório de sorologia do HEMOAM, na pessoa da Dra. **Cláudia Abraham** pela ajuda direta ou indireta.

Ao colaborador do departamento de sistemas do HEMOAM, **Eduardo Luiz Nascimento**, pela paciência e gentileza na disponibilização das informações vitais para a execução deste estudo.

Aos colaboradores laboratório de virologia da FMT-HVD, na pessoa da Dra. **Márcia Costa Castilho**. Obrigada por me receber de forma tão gentil e acolhedora.

À minha chefia direta do HEMOAM, **Evilázio Cardoso Cunha**, pelo apoio e incentivo que tornaram possível essa conquista.

Aos **colegas de mestrado**, pelo companherismo e experiências compartilhadas.

Ao **HEMOAM** e à **Universidade do Estado do Amazonas (UEA)** por terem me proporcionado esse aperfeiçoamento de excelência.

A **todos** que contribuíram direta ou indiretamente para a realização desse projeto. Muito obrigada!

RESUMO

Introdução: A hepatite B é uma doença infecciosa de importância mundial e de grande interesse para a medicina transfusional. A região Amazônica possui áreas de elevada endemicidade, delineando um cenário preocupante para a segurança transfusional local. No entanto, perfis de resultados na triagem sorológica e molecular, nos fazem questionar se os mesmos estão associados a infecção pelo vírus da hepatite B. O presente estudo justifica-se pela necessidade de verificar se perfis de resultados na triagem da hepatite B apresentam ou não carga viral detectável e seu possível impacto na saúde pública e nos estoques de hemocomponentes. **Objetivo:** Investigar a prevalência de Hepatite B em doadores de sangue do Hemocentro do Amazonas (HEMOAM) segundo a reatividade para NAT-HBV, HBsAg, Anti-HBc e carga viral no período de janeiro de 2015 a dezembro de 2018. **Material e Métodos:** Estudo descritivo, retrospectivo dos registros de doadores do HEMOAM com resultados positivos e sua correspondência com os resultados de carga viral adquiridos através do sistema de prontuários eletrônicos da Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD). **Resultados:** Foram analisadas 230.591 doações de sangue, das quais 3.932 (1,7%) foram retidas na triagem sorológica e molecular com 3.104 (1,34%) das retenções apresentando os seguintes resultados NAT HBV: 3,02%; HBsAg: 9,92% e Anti- HBc: 93,8%. Dentre os doadores reativos, 314 (10,11%) possuíam perfil de encaminhamento para a detecção de carga viral no FMT-HVD, no entanto foram encontrados os registros de apenas 73 (23,1%), dos quais 95,8% com o perfil: NAT HBV positivo / HBsAg positivo / Anti-HBc positivo e 100% com o perfil: NAT HBV negativo / HBsAg positivo / Anti-HBc positivo possuíam carga viral detectável, ao passo que 100% dos doadores apenas com HBsAg positivo não apresentaram carga viral. **Conclusão:** Neste estudo foi possível constatar a importância da necessidade da rastreabilidade dos doadores de sangue encaminhados para a detecção de carga viral no centro de referência, pois apesar de uma quantidade considerável de doadores reativos, demonstrando a importância da hepatite B no estado do Amazonas, foram observados resultados não esperados quanto a presença ou não de carga viral em determinados perfis de reatividade na triagem sorológica e molecular o que pode estar impactando tanto nos estoques de hemocomponentes, quanto na saúde pública com a detecção de novos casos de hepatite B assintomática.

Palavras-chave: HBsAg, Anti-HBc, NAT HBV, carga viral, epidemiologia, hepatite B, triagem de doadores, VHB, Amazonas.

ABSTRACT

Introduction: Hepatitis B is an infectious disease of worldwide importance and of great interest for transfusion medicine. The Amazon region has areas of high endemicity, outlining a worrying scenario for local transfusion safety. However, results profiles in serological and molecular screening make us question whether they are associated with infection by the hepatitis B virus. The present study is justified by the need to verify whether results profiles in screening for hepatitis B present or not detectable viral load and its possible impact on public health and stocks of blood components. **Objective:** To investigate the prevalence of Hepatitis B in blood donors from the blood center of Amazonas (HEMOAM) according to the reactivity for NAT-HBV, HBsAg, Anti-HBc and viral load in the period from January 2015 to December 2018. **Material and Methods:** Descriptive, retrospective study of HEMOAM donor records with positive results and their correspondence with the results of viral load obtained through the electronic medical record system of the Tropical Medicine Foundation Dr. Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD). **Results:** 230,591 blood donations were analyzed, of which 3,932 (1.7%) were retained in serological and molecular screening with 3,104 (1.34%) of the retentions showing the following results NAT HBV: 3.02%; HBsAg: 9.92% and Anti-HBc: 93.8%. Among the reactive donors, 314 (10.11%) had a forwarding profile for the detection of viral load in the FMT-HVD, however the records of only 73 (23.1%) were found, of which 95.8% with the profile: NAT HBV positive / HBsAg positive / Anti-HBC positive and 100% with the profile: NAT HBV negative / HBsAg positive / Anti-HBC positive had detectable viral load whereas 100% of donors with only HBsAg positive did not show viral load. **Conclusion:** In this study it was possible to verify the importance of the need for traceability of blood donors forwarded for the detection of viral charge in the reference center, because despite a considerable amount of reactive donors, to demonstrate the importance of hepatitis B in the state of Amazonas, unexpected results were observed regarding the presence or absence of viral load in certain reactivity profiles in serological and molecular screening, which may be impacting both the stocks of blood components and public health with the detection of new cases of asymptomatic hepatitis B.

Keywords: HBsAg, Anti-HBc, NAT HBV, viral load, epidemiology, hepatitis B, blood donors, HBV, Amazon.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Representação das partículas completas e incompletas do VHB e respectivas proporções encontradas no soro de indivíduos infectados.	12
Figura 2. Representação esquemática de aspectos estruturais do VHB.	13
Figura 3. Representação esquemática do genoma do VHB.....	13
Figura 4. Distribuição mundial dos genótipos do VHB.	16
Figura 5. Distribuição dos genótipos do VHB nos estados brasileiros	17
Figura 6. Representação gráfica do número estimado das pessoas vivendo com o VHB nas diversas regiões do mundo.	18
Figura 7. Distribuição mundial da prevalência da infecção pelo VHB.	19
Figura 8. Proporção dos casos de hepatite B segundo provável fonte ou mecanismo de transmissão e ano de notificação	21
Figura 9. Protocolo da Fundação HEMOAM de encaminhamento à FMT-HVD de doadores com resultados reativos para hepatite B.....	27
Figura 10. Obtenção dos resultados na FMT-HVD na fase II do estudo.	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Distribuição dos doadores de sangue do hemocentro do Amazonas segundo características demográficas e reatividade para o HBV, no período de janeiro de 2015 a dezembro de 2018.....	39
Tabela 2. Distribuição dos perfis resultados reagentes para o HBV na triagem de doadores do hemocentro do Amazonas, no período de janeiro de 2015 a dezembro de 2018.	41
Tabela 3. Distribuição dos doadores da fase II do estudo na FMT-HVD por perfil de resultados para hepatite B.....	44
Tabela 4. Distribuição dos perfis de HBV segundo detecção de carga viral.....	46
Tabela 5. Resultados do PCR HBV quantitativo detectado no FMT-HDV e negativos no MP-NAT realizado no HEMOAM.....	47

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Esquema de classificação de infecções pelo VHB em diferentes categorias de infecção segundo marcadores de triagem sorológica em doadores.....	26
---	----

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Distribuição de retenção por causa infecciosa em doadores de sangue do Amazonas, segundo reatividade, no período de janeiro de 2015 a dezembro de 2018.. 37

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

aa	Aminoácidos
Anti-HBc	Anticorpo contra o antígeno central do vírus da hepatite B
Anti-HBs	Anticorpo contra o antígeno do vírus da hepatite B
Anti-HBe	Anticorpo contra o antígeno de superfície do vírus da hepatite B
ANVISA	Agência de Vigilância Sanitária
AuAg	Antígeno Austrália
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CMIA	Quimiluminescência por micropartículas
DNA	Ácido Desoxirribonucléico
DNArc	Ácido Desoxirribonucléico relaxado covalentemente
DNAccc	Ácido Desoxirribonucléico circular covalentemente fechado
HEMOAM	Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Estado do Amazonas
HBcAg	Antígeno nuclear do vírus da hepatite B
HBeAg	Antígeno “e” do vírus da hepatite B
HBsAg	Antígeno de superfície do vírus da hepatite B
HBxAg	Antígeno “x” do vírus da hepatite B
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IOB	Infecção oculta pelo vírus B
ITTS	Infecção Transmitida via Transfusão Sanguínea
NAT-HBV	Tecnologia para detecção de ácidos nucléicos para vírus B
NAT-HBV ID	Tecnologia para detecção de ácidos nucléicos para vírus B em amostras individuais
NAT-HBV MP	Tecnologia para detecção de ácidos nucléicos para vírus B em mini

	pool de amostras
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	Reação em cadeia da polimerase
P	Polimerase
%	Porcentagem
RN	Recém-nascido
RNA	Ácido Ribonucléico
RNApg	RNA pré-genômico
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
VHB	Vírus da hepatite B

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	9
1.1 Histórico.....	11
1.2 Biologia do vírus da hepatite B.....	11
1.3 Variabilidade do vírus da hepatite B.....	15
1.4 Epidemiologia.....	17
1.5 Mecanismos de transmissão.....	20
1.6 Hepatite B em doadores de sangue.....	22
1.7 Triagem de hepatite B em doadores de sangue.....	23
2 JUSTIFICATIVA.....	28
3 OBJETIVOS.....	29
3.1 Objetivo geral.....	29
3.2 Objetivos específicos.....	29
4 MATERIAL E MÉTODOS.....	30
4.1 Local de estudo.....	30
4.2 População de estudo.....	30
4.3 Período de estudo.....	30
4.4 Tamanho da amostra.....	30
4.5 Critérios de inclusão.....	30
4.6 Critérios de exclusão.....	30
4.7 Metodologia do estudo.....	31
4.7.1 Testes utilizados no estudo.....	31
4.7.2 Coleta de dados.....	32
4.7.3 Análise dos resultados.....	34
4.7.4 Aspectos éticos.....	34

4.7.5 fluxograma da pesquisa.....	35
5 RESULTADOS	36
6 DISCUSSÃO	48
6.1 Retenção sorológica por inaptidão dos marcadores de doenças transmissíveis pelo sangue.....	48
6.2 Dados demográficos	49
6.3 Perfis de resultados.....	51
7 CONCLUSÕES	57
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	59
9 ANEXOS.....	64
9.1 Anexo I – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).....	64
9.2 Anexo II – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)	69
9.3 Anexo III – Termo de Compromisso de Utilização de Dados (TCUD).....	72

1. INTRODUÇÃO

A hepatite B é uma doença infecciosa causada pelo vírus da hepatite B, do inglês *hepatites B virus* (HBV) que tem como tropismo primário o fígado, sendo considerado o mais importante patógeno hepatotrópico humano. Dentre outras razões, por suas características de grande transmissibilidade, representa atualmente um grave problema de saúde pública de importância mundial(1).

O HBV está ligado a uma ampla gama de manifestações clínicas, ocorrendo de forma aguda ou crônica que pode variar em gravidade, sendo desde assintomática a oligossintomática, caracterizada por sintomas atípicos semelhantes a quadros gripais, até estados graves com progressão para cirrose hepática e carcinoma hepatocelular (2, 3).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) 257 milhões de pessoas são portadores crônicos desse vírus, cerca de 3,5% da população global. No cenário nacional, a epidemiologia da hepatite B não é homogênea. Elevadas taxas de prevalência são observadas em populações de locais com menor complexidade urbana (remanescentes de quilombolas, povos indígenas, populações residentes em áreas isoladas) que possuem dificuldades de acesso aos serviços de saúde, sendo expostas a maiores riscos de transmissão dessa doença. Entretanto, tem sido demonstrada uma tendência de diminuição progressiva das taxas de endemicidade em todas as regiões do Brasil (4, 5).

O Ministério da Saúde iniciou em 1998 a vacinação para hepatite B de crianças nos primeiros anos de vida. Atualmente, essa imunização está liberada para indivíduos até 49 anos. O declínio das taxas de endemicidade pode ser explicado pela melhoria dos indicadores socioeconômicos do país, pela saída da população de áreas rurais e pelo aumento da taxa nacional de cobertura vacinal contra esta doença (5).

Em meio a este cenário epidemiológico preocupante, o Brasil desde 1988 possui legislação que prevê a realização de testes de triagem para minimizar a transmissão de doenças através da transfusão e aumentar a segurança e qualidade dos estoques de sangue(6). A Portaria de Consolidação V de 2017, em seu anexo IV, seção VI, trata da obrigatoriedade da realização dos seguintes testes para detecção da infecção pelo HBV: HBsAg, Anti-HBc e Teste de Ácido Nucléico (NAT) para HBV. Areatividade em qualquer um desses testes

determina o descarte da bolsa coletada, mesmo após exames complementares apresentarem resultados negativos(7).

Após implementação desses testes para a detecção do HBV na triagem de candidatos à doação de sangue foi observada uma significativa redução de sua transmissão via transfusão sanguínea(8). A partir da introdução do NAT HBV na triagem de doadores de sangue foi observada uma prevalência variável de portadores de DNA de HBV em doadores assintomáticos negativos para HBsAg, caracterizando uma nova forma clínica de infecção, chamada infecção “oculta” pelo Vírus B (IOB) (3, 4, 8).

Sendo assim, ainda é preocupante o risco residual de transmissão que o HBV confere aos estoques de sangue principalmente devido a cargas virais muito baixas apresentadas por indivíduos assintomáticos, com sorologia negativa e indetectável por métodos moleculares qualitativos, como o NAT HBV. A hemorrede nacional sofre de uma falta crônica de componentes sanguíneos. Nas regiões endêmicas do HBV, uma quantidade substancial de bolsas de sangue é descartada devido à sua reatividade por esse vírus sendo importantes estudos que investiguem a correlação entre a triagem de doadores de sangue e a detecção de carga viral. Nesse contexto, o presente estudo teve como objetivo investigar a prevalência da hepatite B nos doadores de sangue no hemocentro do Estado do Amazonas.

1.1 Histórico

Desde sua descoberta, a história do HBV esteve atrelada ao estudo de pacientes hematológicos. Baruch Blumberg, em 1963, ao estudar polimorfismos em lipoproteínas de indivíduos que haviam recebido transfusão de sangue identificou um antígeno no soro de um aborígine australiano que reagia com o de outros dois pacientes hemofílicos politransfundidos. Esse antígeno foi denominado inicialmente de antígeno vermelho (*red antigen*) e posteriormente, de antígeno Austrália (AuAg), considerando-se o local de origem do paciente, sendo esta a denominação que passou a vigorar em razão das normas vigentes naquele período histórico(9).

A hipótese de que o AuAg se tratava de um vírus foi sugerida após uma pesquisadora do grupo de Blumberg apresentar doença icterica aguda ao manter contato com sangue contaminado, passando a ter seu soro reativo para o AuAg. A partir desse episódio, passou-se a considerar que esse patógeno poderia ser um vírus transmitido através de transfusões sanguíneas e por esta descoberta, Blumberg recebeu o prêmio Nobel de Medicina de 1976. Dane e col. (1970) visualizaram através da microscopia eletrônica o antígeno Austrália, o que corresponde às partículas subvirais ou não infecciosas hoje conhecidas. Além disso, identificou a partícula completa do vírus denominada partícula de Dane (10).

1.2 Biologia do vírus da hepatite B

O HBV pertence à família *Hepadnaviridae*, tendo como característica seu tropismo primário pelos hepatócitos. Insere-se no gênero *Orthohepadnavirus* que engloba aqueles que infectam humanos e outros mamíferos como esquilos, marmotas e outros primatas. É denominado atualmente como espécie *Hepatitis B vírus* que infectam exclusivamente humanos. Pode ser encontrado no soro de indivíduos infectados na forma de partículas virais completas e incompletas ou subvirais (Figura 1) (11).

As partículas subvirais podem se apresentar na configuração esférica ou filamentosa (Figura 1D), compostas apenas por proteínas de superfície viral ou ainda, na forma de estruturas constituídas por proteínas do capsídeo envoltas pelas proteínas de superfície, porém, com ausência de genoma (Figura 1A). Dentre as funções das partículas subvirais na infecção do VHB destaca-se o efeito imuno-modulador provocado

ao se neutralizar anticorpos produzidos pelo hospedeiro contra as proteínas de superfície, protegendo as partículas potencialmente infectantes (partícula de Dane) do sistema imune (16).

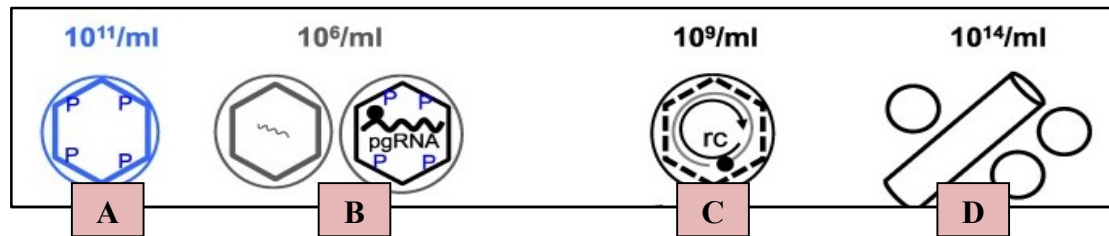


Figura 1. Representação das partículas completas e incompletas do HBV e respectivas proporções encontradas no soro de indivíduos infectados. A – Partícula vazia composto de HBs + HBc; B – Partícula de RNA constituído de HBs + HBc + RNA pré-genômico (RNAppg); C – Vírion completo (Partícula de Dane) composto por HBs + HBc + DNA relaxado covalentemente (DNArC); D – filamentos esféricos e cilíndricos constituídos apenas por proteínas HBs (17) (Adaptado).

Partículas constituídas por RNA pré-genômico (RNAppg), recentemente descobertos, são encontradas em baixos níveis no soro de indivíduos infectados e vêm sendo utilizados em estudos recentes como biomarcadores para o monitoramento da eficiência de terapias que almejam a cura funcional da hepatite B crônica utilizando-se dos nucleotídeos análogos e peg-interferon(12).

A partícula de Dane ou vírion infeccioso (Figura 1C e Figura 2) mede aproximadamente 42 nm de diâmetro. É constituída de um envelope formado por uma camada bilipídica externa composta de glicoproteínas denominadas de antígenos de superfície do HBV (HBsAg)(13). O HBsAg é constituído de proteína S (*small*), M (*middle*) e L (*large*) (Figura 2)(11, 14). As três proteínas se apresentam em diferentes quantidades no vírion completo, sendo a S em maior quantidade, seguido por M em níveis mais baixos e L em pouca ou nenhuma quantidade. A principal função das proteínas de superfície é de compor o envelope do VHB e constituir as partículas subvirais (11).

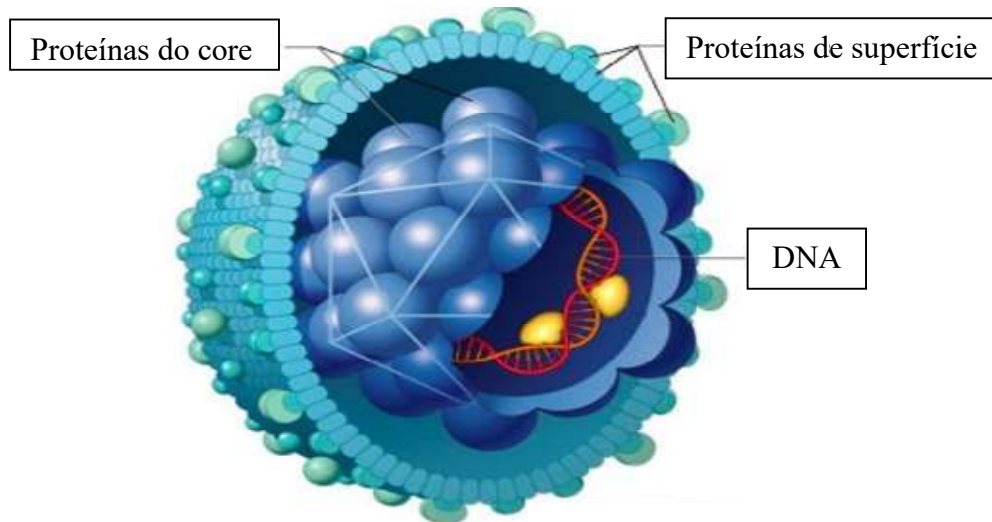


Figura 2. Representação esquemática de aspectos estruturais do VHB (14). Adaptado.

A região central da partícula que abriga o genoma e a enzima polimerase (P) é envolvida por uma região nuclear densa, de formato icosaédrico, chamada de nucleocapsídeo (core). No core, encontramos o antígeno nuclear do vírus da hepatite B (HBcAg) que atua, dentre outras funções, modulando todas as etapas do ciclo viral (15) sendo raramente encontrado no soro de pessoas infectadas(13).

O genoma do HBV possui forma circular com aproximadamente 3,2kb de comprimento, sendo constituído de DNA fita dupla parcial, que quando se encontram relaxadas covalentemente (DNACr) no nucleocapsídeo(13, 16), são consideradas maduras(17)(Figura 3).

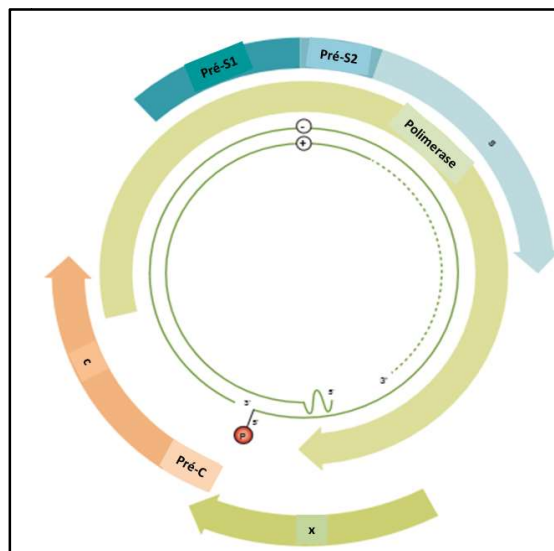


Figura 3. Representação esquemática do genoma do VHB (18).

Possui 4 sequências de leitura abertas (ORF - Open Reading Frame) denominadas Pré-S/S, Pré-Core/Core, Polimerase-Pol e X, que codificam sete proteínas: X, polimerase, S-, M-, L-HBsAg, proteínas do nucleocapsídeo e HBeAg(11).

O antígeno “e” do vírus da hepatite B (HBeAg) é um produto derivado do processo de transcrição do nucleocapsídeo, sendo liberado por células infectadas pelo VHB, estando relacionado com a replicação, infectividade viral e persistência das infecções(18).

A polimerase é uma proteína grande de aproximadamente 800 aminoácidos, dividida em três domínios funcionais: o primeiro, da proteína terminal que está envolvida na atividade de encapsidação e iniciação da cadeia simples; o segundo, da transcriptase reversa que catalisa a síntese do genoma; e o terceiro, da função de ribonuclease que ao degradar o RNAPg, auxilia na replicação do HBV(11, 16).

A proteína HBxAg é uma pequena proteína reguladora que está envolvida com a transdução do sinal de ativação da transcrição, tendo importante papel na replicação do VHB. Além disso, essa proteína está envolvida com a modulação de cálcio, apoptose, sinais de proliferação, entre outras vias. Evidências indicam que essa proteína está relacionada com o potencial oncogênico do HBV(19).

O ciclo de vida do HBV inicia com a entrada endocítica do vírion infeccioso através de glicoproteínas e polipeptídeos transportadores de Taurocolato de sódio de elevada afinidade com a superfície do hepatócito. O nucleocapsídeo é liberado para o citoplasma e transportado para o núcleo onde o DNACr sofre uma conversão para a forma de cadeia circular de DNA covalentemente fechada (DNAccc) utilizando a reparação de DNA do hospedeiro. O DNAccc dá origem ao RNA mensageiro, responsável pela síntese de proteínas virais no citoplasma e ao RNA pré-genômico (RNAPg), exportado do núcleo para servir como molde para a síntese de DNA através da transcriptase reversa(20).

A replicação do HBV inicia-se com a formação do nucleocapsídeo para empacotamento do genoma. Após a encapsidação, a polimerase intermedeia a transcriptase reversa, promovendo a síntese da cadeia longa de DNA e, subsequentemente, da cadeia curta. Em seguida, as proteínas do capsídeo sinalizam para as proteínas do envelope, localizadas no

retículo endoplasmático, compondo o envelope externo de partículas virais de HBV completas que são liberadas dos hepatócitos para o meio extracelular (20).

A história natural da doença pelo vírus da hepatite B pode seguir o curso da infecção aguda ou crônica que vai ser determinado principalmente pela imunocompetência do indivíduo. Vale ressaltar que o HBV não é citopático o que significa que os danos observados no fígado após a sua infecção não são relacionados à sua ação direta, mas aos mecanismos da resposta imune do próprio hospedeiro (21, 22).

A infecção aguda é caracterizada por sinais e sintomas clássicos às infecções virais: febre, mal-estar, manifestações gastrintestinais acompanhadas ou não por icterícia. É observado um aumento dos níveis séricos das aminotransferases e presença de DNA viral. Adicionalmente, podem ser detectados Anti-HBc IgM e HBeAg no soro do indivíduo (21, 23).

A infecção crônica é caracterizada pela persistência viral revelada pela manutenção da detecção do HBsAg por período maior de 6 meses. É considerada a principal causa de morbimortalidade por doenças relacionadas ao fígado. Possui 4 formas clínicas descritas na literatura: imunotolerância, imunorreação, portador inativo, reativação (3, 21-23).

A infecção oculta (IOB) é caracterizada pela ausência de HBsAg, DNA viral detectável sendo Anti-HBc e Anti-HBs facultativos (24).

1.3 Variabilidade do vírus da hepatite B

O HBV possui um elevado grau de variabilidade resultando em uma grande diversidade genotípica. Atualmente, são reconhecidos 10 genótipos de HBV considerando uma divergência maior de 8% na sua sequência completa do genoma, designados de A-J (24). Devido à grande quantidade de divergências, mais de 30 subgenótipos são conhecidos ao apresentarem uma divergência menor de 4% na sequência do gene S. Os genótipos e subgenótipos do HBV se distribuem geograficamente de forma distinta (Figura 4) e estão relacionados com progressão e prognóstico da doença e resposta ao tratamento anti-viral(25).

Os genótipos HBV/A e HBV/D são universalmente distribuídos. HBV/B e HBV/C são encontrados principalmente no continente asiático; HBV/ E tem sido identificado na

África Ocidental e Central; HBV/G na Europa, EUA e Japão, e HBV/H na América Central e na parte sul dos EUA. O genótipo I foi recentemente relatado no Vietnã e em Laos. O mais novo genótipo do HBV, o genótipo J, foi identificado nas ilhas Ryukyu, no Japão. Considerado o mais divergente, o genótipo F, tem seus subtipos encontrados na América Central (HBV/ F1a), Alasca e América do Sul (HBV/F1b), enquanto que o HBV/F3 na América Central e norte da América do Sul e os subtipos HBV/F2a/2b e HBV/F4 apenas na América do Sul (24, 26).

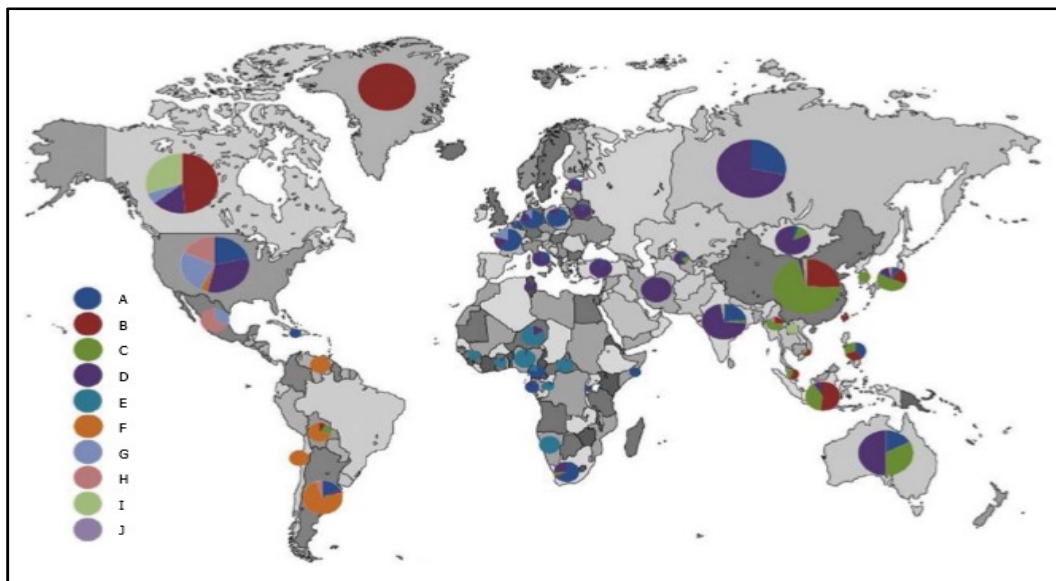


Figura 4. Distribuição mundial dos genótipos do VHB (26). Adaptado.

No Brasil, foram descritos sete genótipos circulantes do A ao G (Figura 5) o que pode estar relacionado com o alto grau de miscigenação da população brasileira. Os três mais prevalentes A, D e F foram identificados nas regiões norte, nordeste e sul, respectivamente (27, 28).

O subgenótipo HBV/A1é o mais prevalente em quatro regiões brasileiras, excluindo-se a região sul onde o genótipo mais prevalente é o HBV/D (27). Um estudo molecular realizado entre doadores de sangue e pacientes de uma unidade de referência em infectologia do Estado do Amazonas descreveu genótipos circulantes na Amazônia ocidental brasileira o HBV/A (56,5%), como o mais prevalente, seguido pelo genótipo HBV/F (25,5%) e HBV/D (18%) (29).

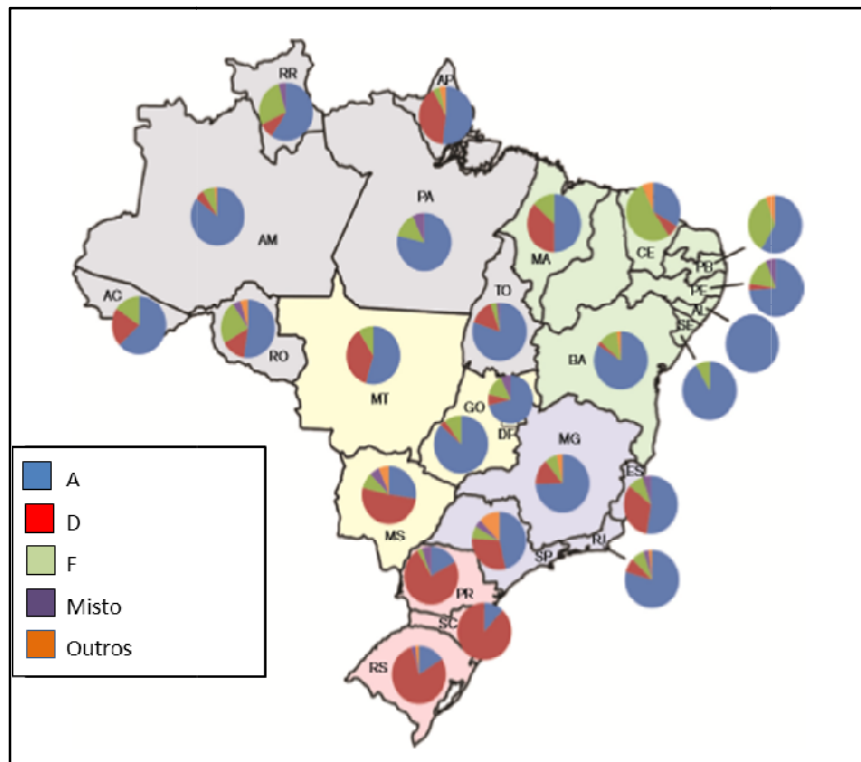


Figura 5. Distribuição dos genótipos do VHB nos estados brasileiros (27). Adaptado.

1.4 Epidemiologia

O relatório global da hepatite publicado pela OMS revela dados interessantes demonstrando que, em 2015, apesar das políticas de vacinação até então implementadas e dos tratamentos disponíveis, a proporção de pessoas com infecção crônica por VHB permanece elevada, mantendo uma prevalência mundial de 3,5%, ou seja, aproximadamente 257 milhões de indivíduos apresentando infecção por esse vírus em todo o mundo (Figura 6), sendo responsável por 66% de todas as mortes decorrentes de complicações relacionadas às hepatites virais (1). A figura 6 apresenta essa distribuição nas diversas regiões do mundo.

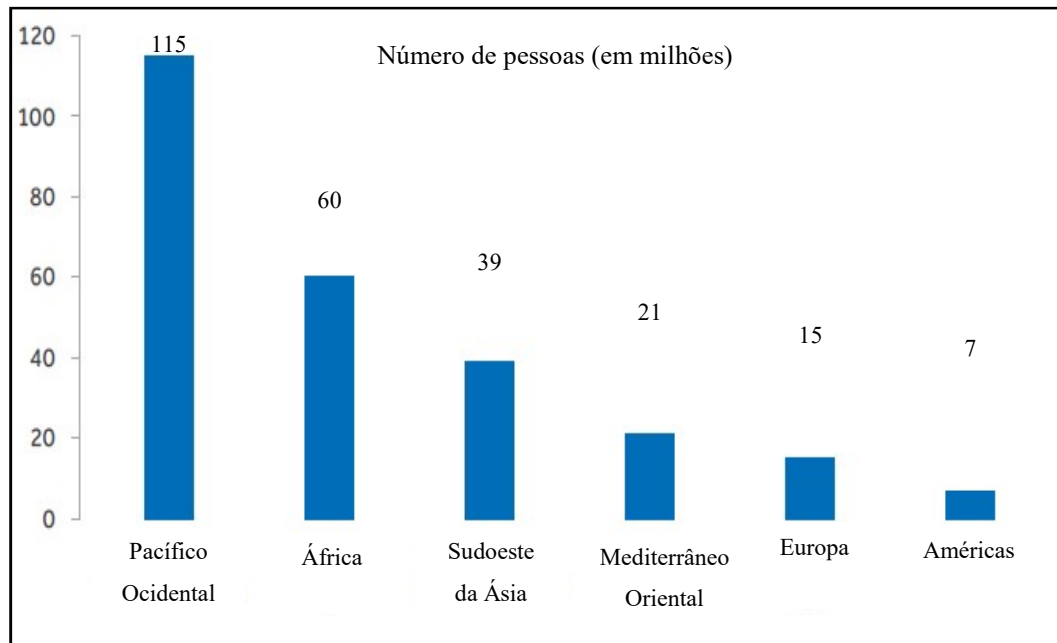


Figura 6. Representação gráfica do número estimado das pessoas vivendo com o VHB nas diversas regiões do mundo (1). Adaptado.

África Subsaariana, Sudeste asiático, China, Indonésia e Bacia Amazônica são áreas consideradas de alta endemicidade (prevalência de HBsAg > 8%). Países do Mediterrâneo, Europa Oriental, Oriente Médio, América do Sul possuem endemicidade intermediária (prevalência de HBsAg entre 2 – 8%). Já o Norte e Ocidente da Europa, América do Norte, do Sul e Austrália são consideradas regiões de baixa endemicidade (prevalência de HBsAg < 2%) (21, 26, 30). A figura 7 demonstra a distribuição mundial da hepatite B nas diversas regiões do mundo (31).

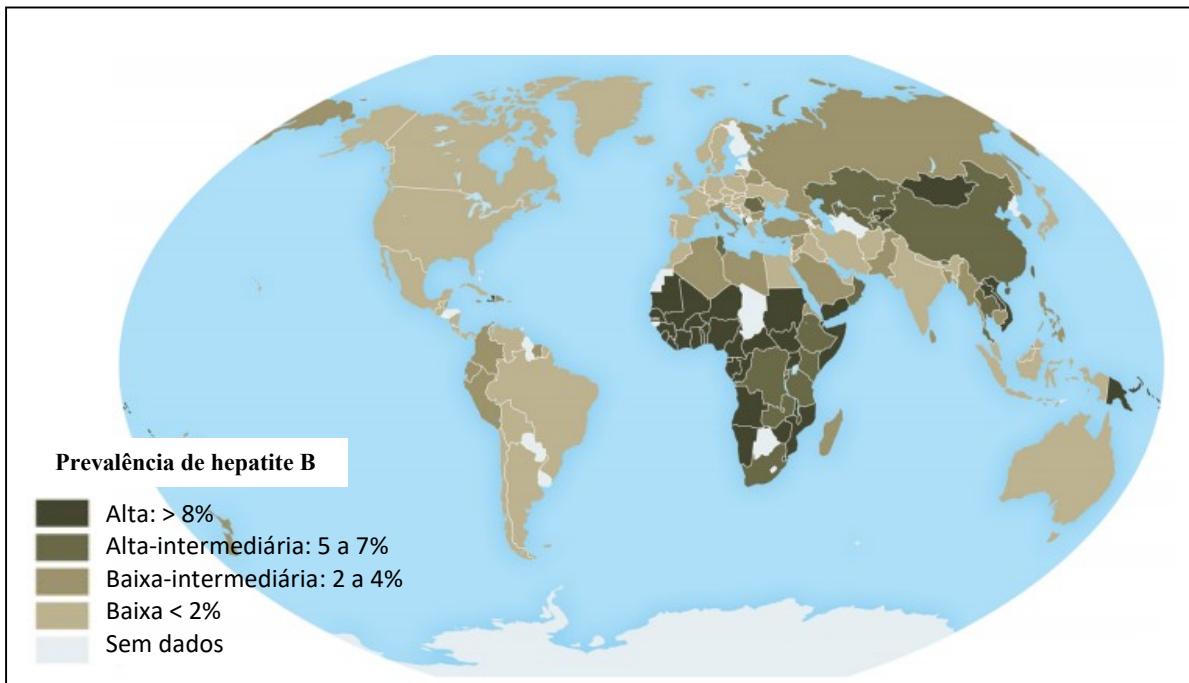


Figura 7. Distribuição mundial da prevalência da infecção pelo VHB (34). Adaptado.

Até o fim do século XX, o Brasil foi considerado um país de endemicidade intermediária. Com o incremento da vacinação, predominância da população em região urbana e a melhoria das condições sócio-econômicas do país, observou-se um declínio dessa taxa, sendo classificado a partir do início do século XXI como região de baixa endemicidade por apresentar prevalência de HBsAg menor que 1% (35).

Entretanto, assim como em outras regiões do mundo o território brasileiro apresenta áreas com prevalências bastante heterogêneas (32). O estudo de meta-análise de Souto (2016) sobre prevalência da hepatite B, realizado a partir de base populacional, ressalta essa heterogeneidade (5).

No boletim epidemiológico de hepatites virais do Ministério da Saúde divulgado em 2019, que considerou casos confirmados de hepatite B, a região Sudeste apresentou 34,9% de casos, seguido da região Sul, com 31,6%, Norte 14,4%, Nordeste 9,9% e Centro-oeste 9,1% dos casos. Analisando os últimos 10 anos observou-se uma tendência de queda nas taxas de detecção da hepatite B no Brasil desde 2014, atingindo 6,7 casos para cada 100 mil

habitantes no país em 2018. Manaus ocupa o 5º lugar no ranking de capitais segundo a taxa de detecção de hepatite B em 2018(16,6 casos por 100 mil habitantes, acima da média nacional de 6,5 casos por 100 mil habitantes) superada pelas cidades de Porto Velho, Rio Branco, Boa Vista e Porto Alegre (33).

A Amazônia está entre as regiões de maior prevalência do mundo, em especial a Amazônia Ocidental, uma área que corresponde aos Estados do Acre, Rondônia, Roraima e Amazonas. Populações indígenas das bacias dos rios Amazonas, Juruá, Purus e Madeira onde já foram verificadas altas taxas de prevalências, apresentaram 54,5% reativos para Anti-HBc de classe IgG e 9,7% para HBsAg(34).

No Amazonas, estudo Braga *et al* (2012) de base populacional realizado na cidade Lábrea, situada na Amazônia Ocidental, avaliou as taxas de prevalência da hepatite B após 19 anos da implementação do programa de vacinação. Observou-se que essa população mantém elevadas taxas de HBsAg (6,2%) e Anti-HBc (52,1%) nos jovens(média de 11 anos) a despeito de outros países que observaram acentuada queda na prevalência da doença após vacinação. Esta situação pode ser explicada pelas dificuldades operacionais impostas pelo ambiente amazônico para se implementar adequadamente uma política de vacinação (35).

1.5 Mecanismos de transmissão

O vírus da hepatite B é transmitido por meio do contato direto com sangue e fluidos corporais contaminados, tais como: saliva, sêmen, secreções vaginais. Sua alta capacidade de disseminação está relacionada com grande capacidade de resistência fora do hospedeiro, podendo resistir até 7 dias em temperatura ambiente (36).

A transmissão pode ocorrer por via parenteral, vertical, sexual e exposição a sangue ou derivados contaminados. A transmissão vertical é observada mais comumente em regiões de alta incidência, com baixa cobertura vacinal e programas de saúde pública deficitários. É determinante para a transmissão do HBV para o recém-nascido, a carga viral elevada da mãe, podendo se consumir no momento do parto, pela amamentação ou por via transplacentária. A cronificação da hepatite B ocorre mais facilmente nos estágios iniciais da vida, ocorrendo em cerca de 90% das crianças infectadas antes de um ano, 20 – 50% na faixa etária entre 1 – 5 anos e 5% nas que tiveram contato com o vírus após os 5 anos (39).

A via sexual ainda é a mais importante forma de transmissão. Os fatores de risco associados são relações sexuais desprotegidas com parceiro infectado não vacinado, profissionais do sexo e ainda múltiplos parceiros. Homens que fazem sexo com homens deixaram de ser os maiores responsáveis pela transmissão por via sexual. Relações heterossexuais têm sido apontadas como responsáveis por cerca de 40% de novas infecções nos Estados Unidos (40).

O compartilhamento de drogas injetáveis é responsável pela metade da parcela de adolescentes e jovens contaminados pelo HBV. O risco de contaminação está relacionado com a frequência do uso, anos de consumo e grau de compartilhamento de seringas utilizadas para injetar drogas (37).

No Brasil, segundo órgão oficial de Vigilância da Saúde, a principal forma de transmissão do HBV é a via sexual conforme demonstrado abaixo na Figura 8(33).

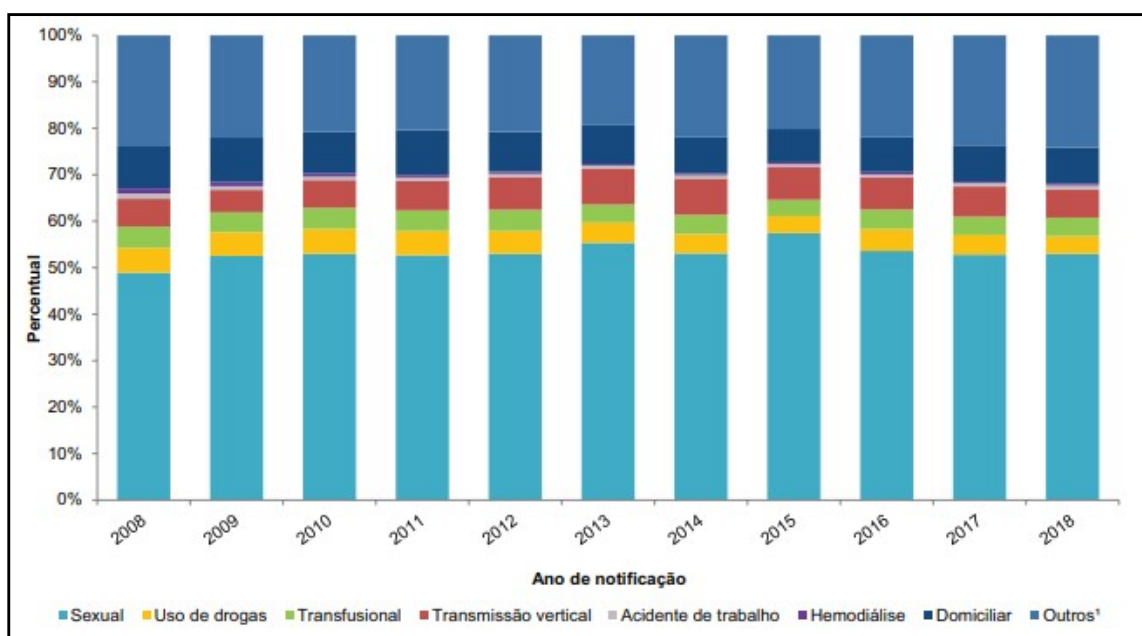


Figura 8. Proporção dos casos de hepatite B segundo provável fonte ou mecanismo de transmissão e ano de notificação. Brasil, 2008 a 2018 (32).

Estudo conduzido em três comunidades isoladas de Lábrea, sudoeste do Amazonas, identificou uma forte relação entre a alta incidência de hepatite B na faixa etária de 5 a 14 anos e a convivência prolongada com portadores HBeAg, relacionando a transmissão horizontal como um importante componente na manutenção de altas taxas de prevalência do VHB em populações do Amazonas (38).

1.6 Hepatite B em doadores de sangue

O vírus da hepatite B é a mais freqüente infecção viral transmitida via transfusão. Importantes avanços foram obtidos na medicina transfusional nas últimas décadas devido à adoção de procedimentos de triagem mais criteriosos e a métodos sorológicos e moleculares cada vez mais sensíveis para a detecção do VHB, diminuindo substancialmente a transmissão do VHB por transfusões sanguíneas (8).

Li *et al* (2017) realizaram estudo em áreas de alta endemicidade na China, cuja reatividade para HBsAg variou entre 0,07% a 0,25% entre as cidades do país onde se localizam seus centros hemoterápicos (39). Em um país da África Subsaariana, Siraj *et al* (2018) analisaram a incidência de infecções em doadores no período de 2010 a 2016 verificando-se que 2% desses indivíduos apresentaram reatividade para HBsAg, um dos marcadores sorológicos de infecção aguda (40).

No Brasil, Almeida-Neto *et al* (2013) realizaram estudo multicêntrico envolvendo os estados de São Paulo, Belo Horizonte e Recife revelando uma taxa de prevalência de HBsAg conjugado ao Anti-HBc de 289 por 100.000 doações, sendo verificado maiores prevalências em doadores com mais de 25 anos e do sexo masculino (41). No Piauí, Lima Verde *et al* (2018) em um estudo retrospectivo considerando o período de 2008 a 2013 indicaram uma soroprevalência de hepatite B em doadores de 0,24% (42).

No 7º boletim de produção hemoterápica (Hemoprod 2018), publicado em janeiro de 2020 pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, demonstra que a região Norte se mantém como líder nacional no descarte de hemocomponentes devido à reatividade do marcador sorológico Anti-HBc, apresentando a taxa de 2,06% na observação histórica de 2013 a 2018(43).

Souza *et al* (2016) realizaram estudo sobre o descarte de sangue e componentes com reatividade para doenças transmissíveis em 2015 no HEMOAM, no qual demonstraram que foram descartadas 3,37% de doações oriundas da capital e 10,42% do interior sendo que o percentual de etiologia infecciosa por HBV foi 1,86% (capital), 6,16% (interior) para Anti-HBc e 0,25% (capital), 1,10% (interior) para HBsAg (44). Prevalência semelhante foi

encontrada em Curitiba por Monich *et al* (2017), onde observaram a predominância de rejeições devido à positividade para Anti-HBc de 1,8% (45).

O risco residual de transmissão de um patógeno relaciona dois componentes importantes: o período de janela imunológica e os níveis indetectáveis de carga viral que configuram um importante indicador aos bancos de sangue (46, 47).

Vale destacar que o risco potencial de transmissão aumenta em receptores imunodeprimidos (52). Agrava-se a esse potencial o fato de que a dose mínima infecciosa estimada necessária para que ocorra a transmissão da infecção por HBV via transfusão seja de apenas 16 a 100 cópias (ou 3 UI) de DNA, uma quantidade considerada extremamente baixa (53).

Estudo transversal de Moresco *et al* (2014) em doadores de sangue do interior do estado do Amazonas no período de junho de 2011 a junho de 2012 com perfil sorológico não reagente para HBsAg e reagente para Anti-HBc, encontrou uma prevalência de hepatite oculta em 2,7% destes indivíduos após a realização de testes moleculares quantitativos (48).

1.7 Triagem de hepatite B em doadores de sangue

O diagnóstico da infecção pelo HBV é realizado através da análise clínica apresentada pelo indivíduo, exames bioquímicos, sorológicos, moleculares e histológicos. Entretanto, para fins desse estudo, nos limitaremos em discorrer sobre os exames realizados na triagem de doadores de sangue que são os marcadores sorológicos e o NAT HBV (Nucleic Acid Test HBV), teste molecular(21).

Após a exposição aguda ao HBV, o HBsAg é o primeiro marcador sorológico de infecção, tendo começado a ser utilizado na triagem de doadores de sangue há mais de 4 décadas, contribuindo com uma diminuição expressiva da transmissão do HBV por transfusão (2). No curso natural da doença, este marcador surge no soro com um intervalo de 1 a 12 semanas, declinando após 6 meses. A persistência deste marcador por período maior que 6 meses do exame inicial é indicativo de cronicidade (19, 21).

A elevada taxa de mutações, substituições, deleções e inserções de resíduos observados na seqüência primária da proteína S em seu determinante “a” podem prejudicar a detecção desse antígeno pelos ensaios mais utilizados (55). A sensibilidade dos ensaios de HBsAg na triagem de candidatos à doação avançou muito nos últimos anos, como por exemplo, com a utilização de imunoenaios por quimioluminescência que possuem a capacidade de diminuir a janela imunológica para aproximadamente 32 dias (24). Além disso, a detecção de mutações no determinante “a” melhorou dramaticamente através desse ensaio, no entanto, estes permanecem incapazes de detectar a infecção no período de janela imunológica e em amostras com carga viral muito baixa após décadas de cronicidade ou recuperação clínica (56, 57).

Um novo ensaio utilizando a quimioluminescência (CMIA) ultra sensível conseguiu superar a detecção de DNA em alguns casos e reduzir o tempo de janela imunológica para 14 dias, sendo por enquanto, uma realidade apenas em estudos experimentais (36).

O Anti-HBc IgM é o primeiro anticorpo a ser detectado em uma infecção por VHB, surgindo 1 ou 2 semanas após o HBsAg, juntamente com elevações das aminotransferases representando um indicativo de infecção aguda. Tal anticorpo desaparece após 6 meses de infecção aguda, sendo considerado como evidência de infecção passada (58). O Anti-HBcIgG pode permanecer detectável pelo resto da vida do indivíduo indicando infecção resolvida ou infecção crônica (24, 59).

O marcador sorológico Anti-HBc foi implementado na década de 80 em vários países na triagem de doadores de sangue, sendo obrigatório no Brasil (60). Entretanto, em regiões consideradas de média e alta endemicidade como Itália, Grécia, Espanha e alguns países asiáticos o mesmo não tem sido utilizado na triagem de doadores devido ao impacto que ocasionaria nos estoques de sangue (2, 61-63).

A reatividade para Anti-HBc de forma isolada foi relatada em diferentes populações variando entre 1% e 32% (58). Foi observado que a aproximadamente 40% dos indivíduos com esse perfil de resultados para o HBV têm infecção oculta (49).

Em oposição, pesquisas demonstram que o Anti-HBc é o único marcador sorológico encontrado na infecção oculta (36, 50-52) e ainda também, quando o DNA viral diminui em níveis baixos, não sendo detectado pelo NAT HBV (53, 54). É, portanto, considerado, um reforço à segurança transfusional por diminuir o risco de transmissão do VHB por transfusão (36).

Em experimento realizado em Bangladesh utilizando a testagem de HBsAg, Anti-HBc, NAT HBV associado a dosagem de alanina aminotransferase (ALT) como teste complementar, demonstrou que NAT e ALT apresentam resultados convergentes podendo ser mais uma ferramenta para o descarte racional das bolsas de sangue coletadas (55).

Esse marcador sorológico tem como limitações a baixa especificidade possuindo elevadas taxas de falso-positividade, necessitando de testes confirmatórios adicionais para maior entendimento de seu significado (36, 49).

O NAT foi introduzido na triagem de sangue de doadores no final da década de 90 inicialmente na Alemanha, seguida por Áustria e Japão (71). No Brasil, se tornou obrigatório na triagem de doadores de sangue a partir de 2014. O NAT detecta diretamente o DNA viral, em uma região altamente preservada do gene codificante da proteína S utilizando uma plataforma automatizada através de MP-NAT (Mini Pool) de 6 amostras ou através de ID-NAT (Individual Donor) para confirmação da presença viral (38, 71). A sensibilidade apresentada tem sido de 95% a 99% que lhe confere superioridade frente aos métodos sorológicos. Entretanto, sofre interferência da diluição das amostras, principalmente nos casos de infecção oculta pelo HBV que apresenta carga viral em níveis abaixo de 50 UI/mL o que pode dificultar a detecção inclusive por ID-NAT (2). Além disso, a sensibilidade do NAT pode ser comprometida pela técnica de extração utilizada bem como pelo polimorfismo do HBV, observado principalmente do genótipo HBV/D (38).

Não se pode negar a notoriedade que o NAT-HBV possui ao diminuir a janela de soroconversão para 13 a 15 dias enquanto os testes sorológicos a mantém entre 22 a 82 dias (56). No entanto, estudos demonstram que os níveis muito baixos de DNA justificam a substituição do MP-NAT HBV pelo ID-NAT, devido a sua elevada sensibilidade (57-60).

A Polymerase Chain Reaction (PCR) em tempo real é um teste quantitativo utilizado para confirmar a presença de DNA do HBV, considerado padrão-ouro para a detecção de baixa carga viral sendo geralmente utilizada para acompanhamento de indivíduos com infecção crônica (58). O quadro a seguir resume a interpretação dos marcadores sorológicos e moleculares para a hepatite B, incluindo o Anti-HBs utilizado para melhor compreensão do cenário infeccioso que pode ser encontrado na triagem de doadores de sangue, adaptado de estudo multicêntrico recentemente realizado(61).No entanto não incluímos neste estudo o perfil 8, em razão do anti-HBS não ser realizado na rotina das triagens sorológicas no HEMOAM.

DNA HBV	HBsAg	Anti-HBc*	Perfil
(+)	(-)	(-)	Período de janela imunológica pré-HBsAg ou infecção oculta; Soroconversão de HBsAg ou infecção em vacinados, Infecção oculta sem marcadores sorológicos ou com anti-HBs isolado.
(+)	(+)	NT**	Infecção aguda ou crônica
(+)	(-)	(+)	Infecção pós HBsAg; Infecção oculta com Anti-HBs negativo ou infecção oculta com Anti-HBc isolado ou com anti-HBs positivo.
(-)	(+)	(+)	Baixa carga viral em HBsAg positivos e DNA-VHB negativos.
(+)	(-)	NT**	Não-classificável

Anti-HBc*: Anti-HBc total; NT**: Não testado

Quadro 1. Esquema de classificação de infecções pelo HBV em diferentes categorias de infecção segundo marcadores de triagem sorológica em doadores. Adaptado (22).

Vale relembrar que o objetivo da realização desses testes é a proteção do receptor e não o diagnóstico das hepatopatas entre os candidatos voluntários à doação de sangue. Ainda segundo a Portaria de Consolidação V, quando ocorrer soroconversão confirmada, isto é, comprovada pelos testes confirmatórios, em doador de sangue que em doações prévias apresentava sorologia não reativa para a infecção pelo HBV, deve-se instaurar um processo de retrovigilância.

É de responsabilidade do serviço de hemoterapia a convocação e a orientação do doador com resultados de exames reagentes, encaminhando-o a serviços assistenciais para confirmação do diagnóstico ou, no caso de exames confirmatórios terem sido realizados pelo serviço de hemoterapia, encaminhá-lo para acompanhamento e tratamento.

No Procedimento Operacional Padrão (POP) do departamento de Ciclo do Sangue da Fundação HEMOAM, o fluxo de encaminhamento ao FMT-HVD dos doadores que apresentam resultados reativos na triagem para hepatite B está demonstrado na Figura 9.

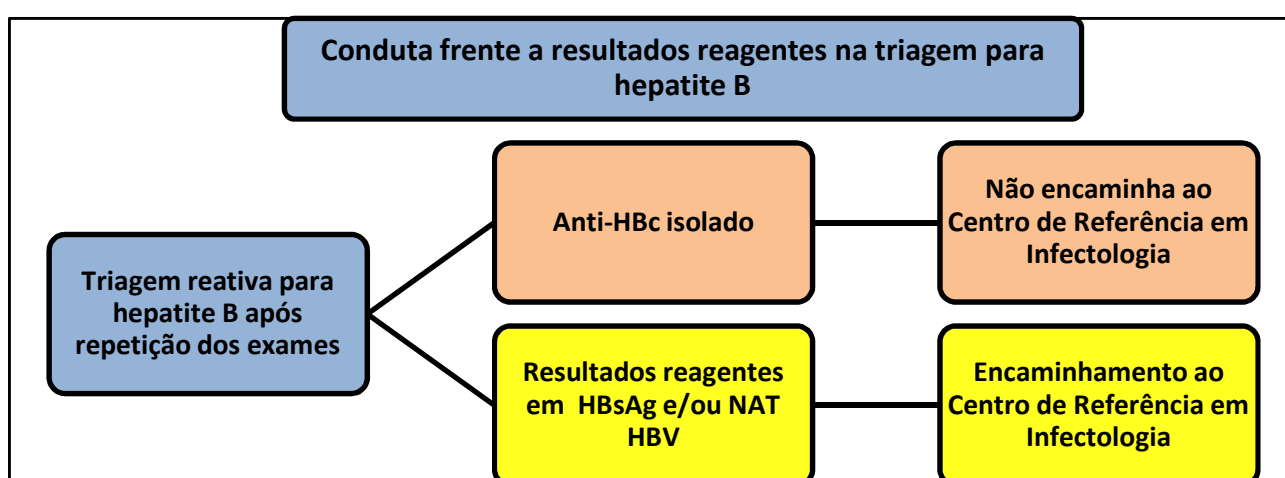


Figura 9. Protocolo da Fundação HEMOAM de encaminhamento à FMT-HVD de doadores com resultados reativos para hepatite B.

2 JUSTIFICATIVA

O HBV é distribuído mundialmente sendo a região Amazônica descrita como uma das áreas com maior prevalência para esse tipo de infecção que também é a principal causa de morbi-mortalidade quando se considera etiologia hepática. Apesar da implantação da vacinação contra a hepatite B ter acontecido nesta região há mais de duas décadas, não se observou o decréscimo esperado dos índices de prevalência. Como resultado, elevados índices de reatividade de marcadores sorológicos para hepatite B em doadores de sangue tem sido encontrados, resultando no descarte de grande quantidade de componentes sanguíneos, essenciais para o adequado abastecimento de sangue à população. Por esses fatores, a hepatite B é considerada um grave problema de saúde pública no Brasil.

Estudar a prevalência dos marcadores sorológicos e moleculares para hepatite B no hemocentro do Amazonas é de grande relevância, pois seu conhecimento orienta os esforços necessários com o objetivo de monitorar a segurança do suprimento sanguíneo e avaliar o rendimento e custo-efetividade de novas técnicas de triagem e de processamento de hemocomponentes. Além disso, configura um valioso instrumento para a compreensão da prevalência da doença na região a fim de se construir e avaliar políticas públicas de saúde voltadas não apenas para medicina transfusional, mas também para a sociedade como um todo.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Investigar a prevalência de Hepatite B em doadores de sangue segundo a reatividade para NAT-HBV, HBsAg, Anti-HBc e carga viral no período de janeiro de 2015 a dezembro de 2018.

3.2 Objetivos específicos

- Levantar o percentual de descarte de hemocomponentes devido a positividade nos testes para detecção de Hepatite B, Hepatite C, HIV, HTLV, doença de chagas e sífilis no período estudado;
- Caracterizar os perfis de resultados para hepatite B segundo a reatividade para NAT-HBV, HBsAg e Anti-HBc encontrados no hemocentro no período do estudo;
- Relacionar os perfis de resultados para hepatite B dos doadores de sangue no hemocentro do Amazonas com o resultado de carga viral realizada na Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Local de estudo

O presente estudo foi realizado na Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas – HEMOAM - (fase 1 – Triagem) e na Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado - FMT-HVD - (fase 2 – Diagnóstico).

4.2 População de estudo

A população de estudo foi constituída por doadores de sangue que apresentaram triagem reativa para hepatite B no período de janeiro de 2015 a dezembro de 2019.

4.3 Período de estudo

O levantamento dos dados para desenvolvimento do estudo foi realizado durante o período de setembro de 2017 a fevereiro de 2020.

4.4 Tamanho da amostra

Foram analisados todos os resultados da triagem laboratorial de indivíduos que doaram sangue no HEMOAM no período entre janeiro de 2015 a dezembro de 2019.

4.5 Critérios de inclusão

Doadores de sangue que apresentaram amostras reativas para algum dos seguintes testes de HBSAg, NAT HBV e anti-HBC.

4.6 Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão basearam-se em dois momentos:

- Fase 1:
 - todos os doadores que não possuíam residência no estado do Amazonas;
- Fase 2:
 - indivíduos que não foram localizados no sistema de prontuários da FMT-HVD a partir da data de doação na HEMOAM;
 - indivíduos que não aceitaram participar da pesquisa no momento da aplicação do TCLE.

4.7 Metodologia do estudo

Este estudo seguiu o modelo descritivo, retrospectivo que investigou as informações dos candidatos à doação de sangue que apresentaram reatividade para hepatite B.

4.7.1 Testes utilizados no estudo

Os exames que constituem a triagem para a hepatite B no hemocentro do Amazonas são:

- HBsAg;
- Anti-HBc;
- NAT-HBV.

Os procedimentos técnicos referentes aos ensaios foram realizados conforme especificações dos fabricantes dos reagentes e dos equipamentos, utilizando-se os kits comerciais rotineiramente adotados pelo hemocentro, a seguir mencionados: Determinação do HBsAg e Anti-HBc total através do imunoensaio por quimioluminescência (CMIA), utilizando dos kits ARCHITECT HBsAg Qualitative II® e ARCHITECT Anti-HBc II® (*ABBOTT Diagnostics*, Alemanha), respectivamente. O teste molecular utilizado é de fabricação nacional (Kit NAT HIV/HCB/HBV, Bio Manguinhos®, FIOCRUZ, Ministério da Saúde) sendo, no primeiro momento, empregado o minipool de 6 amostras (MP-NAT).

Destaca-se que os resultados reativos na triagem para o HBV são confirmados por meio de repetição dos testes de CMIA para HBsAg e Anti-HBc utilizando a mesma metodologia em duplicata. Com relação ao teste molecular, a busca ao DNA do HBV é realizada utilizando o método individual.

A informação sobre a carga viral obtida na FMT-HVD emprega a metodologia quantitativa da PCR em tempo real utilizando o KIT ABBOTT Real Time HBV®.

Em todas as situações são seguidos os procedimentos técnicos dos fabricantes.

4.7.2 Coleta de dados

O presente estudo foi realizado em 2 fases. A fase I (Triagem) foi realizada na HEMOAM e a fase II (Diagnóstico) na FMT-HVD.

Fase I: as informações dos doadores de sangue com triagem reativa para hepatite B no período de janeiro de 2015 a dezembro de 2018 foram obtidas a partir do Departamento de Sistemas da HEMOAM em planilha do Excel (*Microsoft® Office Excel*), sendo selecionadas aquelas pertinentes à fase 1 do estudo, enumeradas abaixo:

1. Data: Mês e ano da realização da doação;
2. Nome completo do candidato à doação;
3. Número de registro do doador;
4. Número de registro da doação;
5. Idade: anos completos considerando a data da doação. Categorizado em 5 intervalos de estudo, a saber: <19 anos, 20 a 29 anos, 30 a 39 anos, 40 a 49 anos e > 50 anos;
6. Sexo: classificado como masculino e feminino;
7. Procedência: classificada em 2 categorias: capital (Manaus) e interior (demais municípios do estado do Amazonas);
8. Tipo de doação: categorizada em dois grupos: Voluntária e Não-voluntária (incluindo doação de reposição, por convocação e autóloga);
9. Tipo de doador: categorizado em dois grupos: primodoador ou doador de primeira vez e doador de repetição;
10. Resultado: reagente ou não-reagente às doenças infecciosas triadas.

A análise das informações nesta fase do estudo foi realizada com o objetivo de prepará-las para serem submetidas ao software estatístico IBM SPSS V25 (IBM SPSS Statistics-EUA). Além disso, os doadores que se mostraram repetidos por condição diferente de uma nova doação, foram excluídos do banco de dados.

Os indivíduos que apresentaram os requisitos para a Fase II do estudo foram organizados em planilha do Excel constituída pelas seguintes informações:

1. Data da doação;
2. Nome completo do candidato à doação;

3. Nome da mãe;
4. Data de nascimento;
5. Resultados de HBsAg, Anti-HBc e NAT-HBV;
6. Perfil de resultados para HBV encontrados na HEMOAM: atribuiu-se um número para cada perfil encontrado, conforme Tabela 2, na seção de resultados.

Fase II: composta daqueles indivíduos incluídos na fase I que apresentaram resultados reativos para o marcador sorológico HBsAg e/ou NAT-HBV, podendo o Anti-HBc ser facultativo. Estes indivíduos foram procurados no sistema de prontuários (I Doctor) FMT-HVD, nominalmente, um a um, conferindo nome completo, data de nascimento e nome da mãe para a correta identificação daqueles atendidos pelo centro de referência de infectologia do estado para investigação e diagnóstico da hepatite B.

Conforme orientação do CEP da FMT-HVD, por terem sido utilizados apenas banco de dados, não seria necessário a aplicação do TCLE aos participantes, no entanto foi solicitado que se fizesse uma busca ativa dos doadores da fase II telefonando para aplicação do TCLE aos que fossem encontrados. Aos que não foram encontrados prevaleceu a anuência da instituição para utilização do banco de dados preservando o sigilo da identidade dos indivíduos cujos exames tenham sido realizados.

4.7.3 Análise dos resultados

Os dados demográficos foram analisados utilizando-se software estatístico IBM SPSS V25 (IBM SPSS Statistics-EUA). Os percentuais de prevalências e os intervalos de confiança foram determinados pelo número de reagentes aos testes de triagem e o total de doadores no período estudado. As análises utilizaram os testes de regressão logística multivariada qui-quadrado de Pearson, adotando o índice de significância de $p < 0,05$.

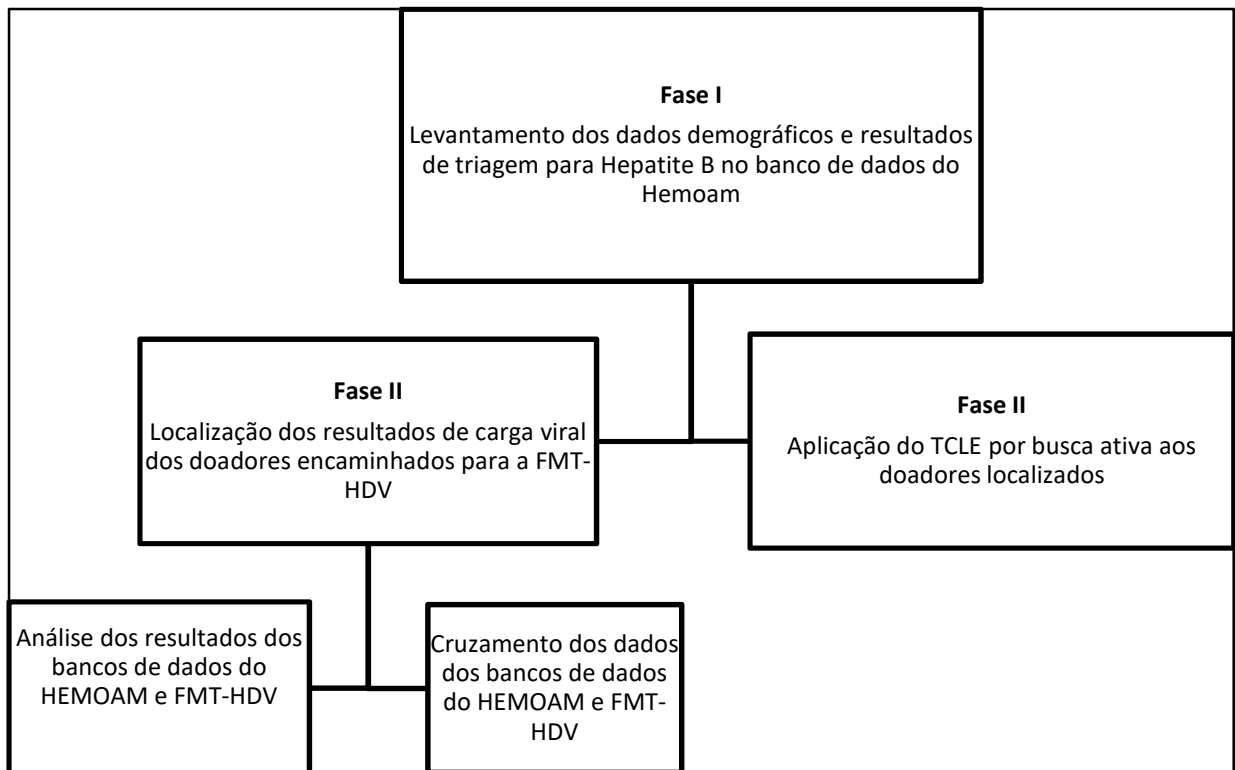
Os dados de distribuição de resultados positivos para hepatite B e carga viral foram analisados quanto as frequências encontradas.

4.7.4 Aspectos éticos

O presente projeto foi aprovado pelo Comitês de Ética de Pesquisa (CEP) da Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas, sob o CAAE: 17625119.0.0000.0009 e da Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado, centro co-participante do projeto, sob o CAAE: 17625119.0.3001.0005, de acordo com o que determina a resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, a qual preconiza as diretrizes e Normas Regulamentares da Pesquisa Envolvendo Seres Humanos.

Cumpramos ressaltar que todas as informações referentes aos indivíduos da fase 2 que não puderam ser localizados pelo pesquisador, terão mantidas a sua confidencialidade bem como a privacidade de seus conteúdos, como preconizam os Documentos Internacionais e a Resolução CNS nº 466/2012 e de acordo com o Termo de Consentimento da Utilização de Dados – TCUD (Anexo III).

4.7.5 Fluxograma da pesquisa

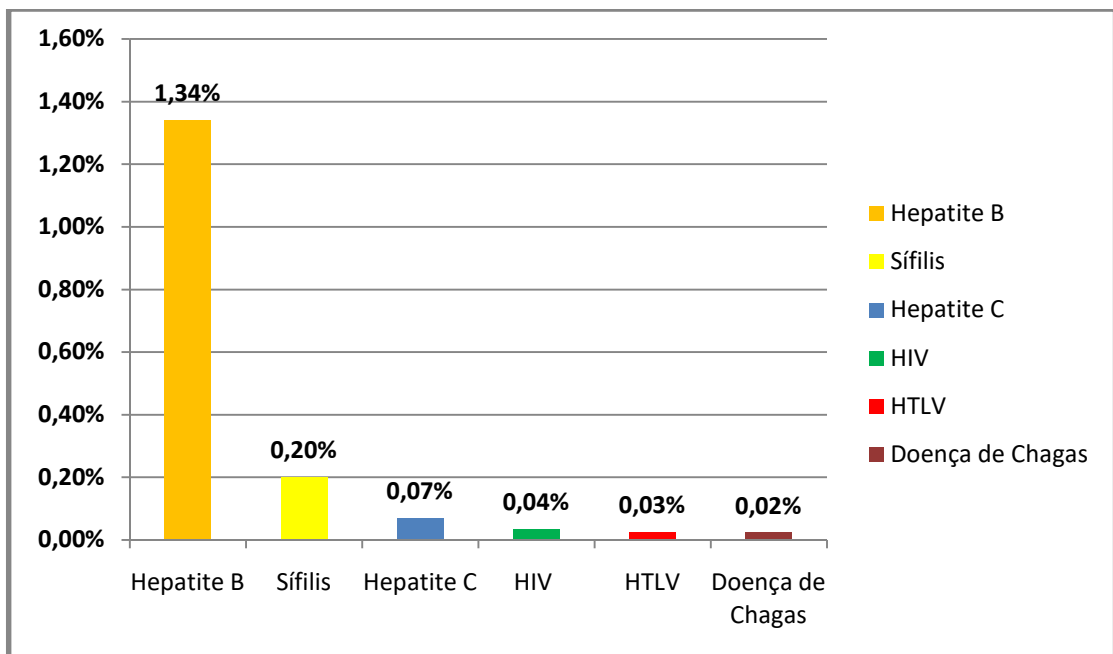


5 RESULTADOS

Durante o período do estudo foram captadas 230.591 doações de sangue na HEMOAM. Destas, 3.932 apresentaram reatividade para algum patógeno investigado na triagem sorológica/molecular, correspondendo a um percentual de descarte por inaptidão na triagem laboratorial de 1,7%, apresentando maior frequência de reatividade no ano de 2015 com 2,36% seguido por 2017 (1,58%), 2018 (1,44%) e 2016 (1,40%).

Com relação às doenças testadas, o maior percentual de prevalência foi relacionada ao vírus da hepatite B (3.104/ 1,34%), seguido pela sífilis (476/ 0,2%), vírus da hepatite C (163/ 0,07%), HIV I e II (80/ 0,035%), HTLV (57/ 0,03%) e Chagas (52/0,02%) (Gráfico 1).

Gráfico 1. Distribuição de retenção por causa infecciosa em doadores de sangue do Amazonas, segundo reatividade, no período de janeiro de 2015 a dezembro de 2018.



No presente estudo, detectou-se que o HBV é a principal causa de descarte de hemocomponentes por etiologia infecciosa do hemocentro do Amazonas, respondendo, em média, por 80% dos descartes durante o período estudado.

Do total de doadores reativos, destacou-se maior prevalência de reatividade para HBV no sexo feminino (1,58%) em detrimento ao sexo masculino (1,26%).As prevalências de doadores reativos quanto às variáveis tipo de doação, tipo de doador, faixa etária e procedência estão apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1. Distribuição dos doadores de sangue do hemocentro do Amazonas segundo características demográficas e reatividade para o HBV, no período de janeiro de 2015 a dezembro de 2018.

Variável	n	%	Prevalência (%) p	
Idade (anos)			Amostras reativas	
<19	16.326	7,08	65	0,39
20 – 29	73.399	31,83	499	0,67
30 – 39	76.486	33,17	1088	1,42
40 – 49	43.718	18,96	906	2,07
> 50	20.662	8,96	546	2,64
Total	230.591	100	3104	1,34
Sexo				
Masculino	171.317	74,3	2167	1,26
Feminino	59.274	25,7	937	1,58
Total	230.591	100	3105	1,34
Procedência				
Capital	218.961	94,95	2590	1,18
Interior	11.630	5,05	514	4,41
Total	230.591	100	3104	1,34
Tipo de doador				
Primodoador	63.171	27,4	2539	4,01
Repetição	167.420	72,6	565	0,33
Total	230.591	100	3104	1,34
Tipo de doação				
Voluntária	89.999	39,03	1191	1,32
Não-Voluntária	140.592	61,07	1913	1,36
Total	230.591	100	3104	1,34

Quanto à reatividade para o HBV, considerando-se os testes utilizados na rotina de triagem do hemocentro, foram detectados os seguintes percentuais: NAT HBV: 3,02%; HBsAg: 9,92% e Anti- HBc: 93,8%.Entretanto, por entender que as combinações entre esses

marcadores apresentam maiores reflexões sobre o estado clínico entre doador e estágio da doença, apresentaremos a partir desse ponto, os resultados considerando os possíveis perfis de resultados para a hepatite B, a saber:

- Perfil 1 (NAT+/HBsAg+/Anti-HBc+);
- Perfil 2 (NAT+/ HBsAg+/ Anti-HBc-);
- Perfil 3 (NAT+/HBsAg-/Anti-HBc+);
- Perfil 4 (NAT+/HBsAg-/Anti-HBc-);
- Perfil 5 (NAT-/HBsAg+/Anti-HBc+);
- Perfil 6 (NAT-/HBsAg-/Anti-HBc+);
- Perfil 7 (NAT-/HBsAg+/Anti-HBc-).

A Tabela 2 demonstra a distribuição da prevalência da hepatite B segundo perfil de reatividade dos marcadores da triagem laboratorial de doadores de sangue.

Tabela 2. Distribuição dos perfis resultados reagentes para o HBV na triagem de doadores do hemocentro do Amazonas, no período de janeiro de 2015 a dezembro de 2018.

Variável	n	%
Perfil		
HBV		
1		
NAT(+)/HBsAg(+)/Anti-HBc(+)	85	2,73
2		
NAT(+)/HBsAg(+)/Anti-HBc(-)	3	0,1
3		
NAT(+)/HBsAg(-)/Anti-HBc(+)	5	1,59
4		
NAT(+)/HBsAg(-)/Anti-HBc(-)	1	0,03
5		
NAT(-)/HBsAg(+)/Anti-HBc(+)	33	1,1
6		
NAT(-)/HBsAg(-)/Anti-HBc(+)	2.790	89,9
7		
NAT(-)/HBsAg(+)/Anti-HBc(-)	187	6,02
Total	3104	100

Os indivíduos HBsAge/ou NAT HBV reativos, com perfil para encaminhamento e obtenção dos valores de carga viral, constituíramo número de 314(10,11%) amostras do total de 3.104 doadores(Tabela 3), excetuando-seos 2.790 reativos apenas para o Anti-HBc(perfil 6), cujos doadores não são encaminhados para centro de referência de acordo com o protocolo do HEMOAM.

Do grupo de doadores com perfil de encaminhamento para diagnóstico de hepatite B, as informações referentes a 241(76,7%) amostras não foram localizadas no banco de dados da instituição de referência, sendo, portanto, excluídos desta fase do estudo, ao passo que dos 73 (23,1%) registros localizados, apenas 54(17,1%) apresentaram resultado de carga viral.

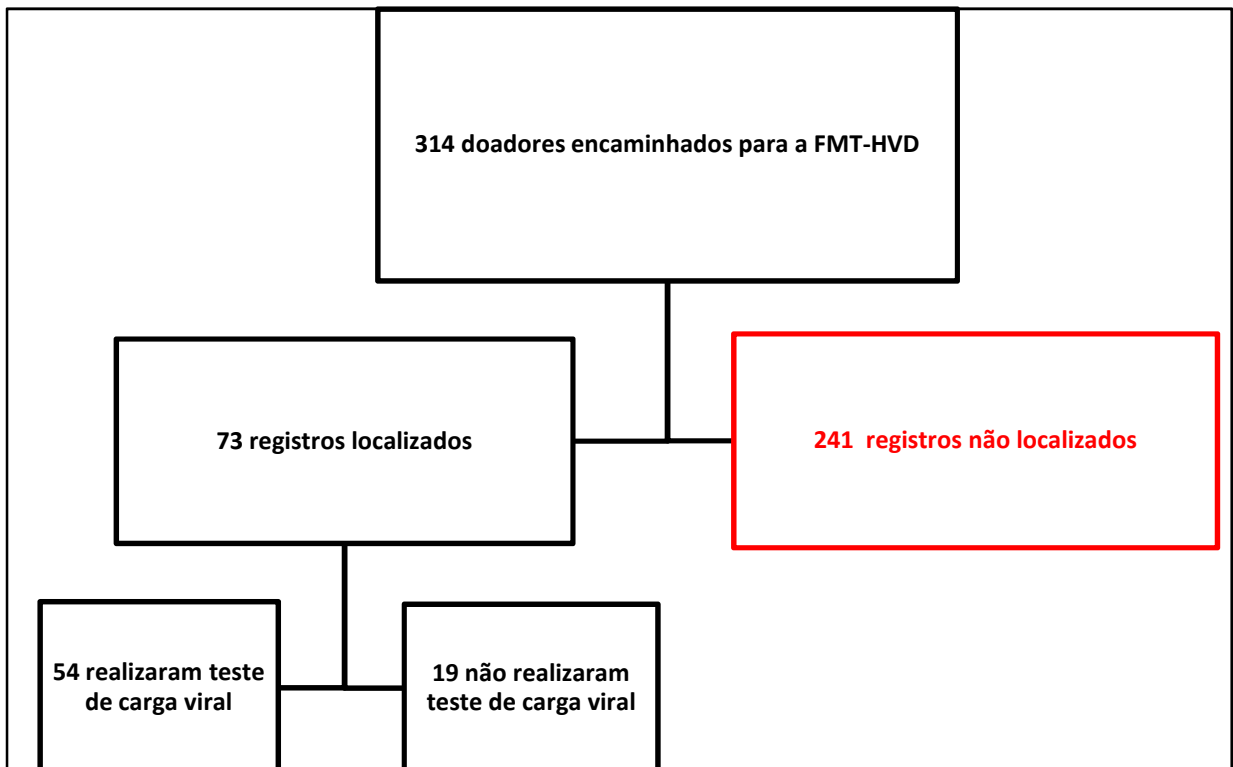


Figura 10. Obtenção dos resultados na FMT-HVD na fase II do estudo. *Em vermelho, destaca-se os doadores que foram excluídos desta fase do estudo.

Os perfis que constituíram a amostra dos doadores que procuraram FMT-HVD e participaram da fase II do estudo estão representados na tabela 3.

Tabela 3. Distribuição dos doadores da fase II do estudo na FMT-HVD por perfil de resultados para hepatite B.

Perfil HBV	Registros encontrados		Registros NÃO encontrados		Total	
	n	%	n	%	n	%
1 NAT(+)/HBsAg(+)/Anti-HBc(+)	28	32,90%	57	67,10%	85	100%
2 NAT(+)/HBsAg(+)/Anti-HBc(-)	0	0	3	100%	3	100%
3 NAT(+)/HBsAg(-)/Anti-HBc(+)	3	60%	2	40%	5	100%
4 NAT(+)/HBsAg(-)/Anti-HBc(-)	0	0	1	100%	1	100%
5 NAT(-)/HBsAg(+)/Anti-HBc(+)	12	36,40%	21	63,60%	33	100%
7 NAT(-)/HBsAg(+)/Anti-HBc(-)	30	16%	157	84%	187	100%
Total	73	23,20%	241	76,75%	314	100%

Do grupo de 73 indivíduos localizados no Banco de Dados da FMT-HVD, 19 indivíduos não realizaram carga viral, pertencendo ao perfil 1 (4 indivíduos), perfil 3 (1 doador) e perfil 7 (14 doadores). Dois pacientes deste grupo não retornaram para realizar os exames no período do estudo.

Os resultados dos testes de carga viral dos 54 pacientes que realizaram o exame viral estão demonstrados na tabela 4.

Tabela 4. Distribuição dos perfis de HBV segundo detecção de carga viral.

Perfil HBV	CARGA VIRAL					
	Detectável		NÃO Detectável		Total	
	n	%	n	%	n	%
1 NAT(+)/HBsAg(+)/Anti-HBc(+)	23	95,8	1	4,2	24	100
3 NAT(+)/HBsAg(-)/Anti-HBc(+)	0	0	2	100	2	100
5 NAT(-)/HBsAg(+)/Anti-HBc(+)	12	100	0	0	12	100
7 NAT(-)/HBsAg(+)/Anti-HBc(-)	0	0	16	100	16	100
TOTAL	35	64,8	19	35,2	54	100

Destacando-se o perfil 5, apresentamos abaixo na tabela 05 os resultados do PCR HBV quantitativo detectado no FMT-HDV e negativos no MP-NAT realizado no HEMOAM

Tabela 5. Resultados do PCR HBV quantitativo detectado no FMT-HDV e negativos no MP-NAT realizado no HEMOAM.

Doador	Data Doação		Data Carga Viral. FMT-HDV Mês/Ano	PCR HBV quantitativo	PCR HBV Log 10 UI/mL
	HEMOAM Mês /Ano	NAT-HBV			
01	01/2015	Neg	04/2015	809	2,89
02	01 / 2015	Neg	05 / 2015	111	2,04
03	03 / 2015	Neg	07 / 2015	5011	3,7
04	04 / 2015	Neg	08 / 2015	173	2,24
05	06 / 2015	Neg	09 / 2015	591	2,76
06	07 / 2015	Neg	10 / 2015	2050	3,31
07	07 / 2016	Neg	09 / 2016	37	1,57
08	12 / 2016	Neg	05 / 2017	187	2,27
09	03 / 2017	Neg	07 / 2017	12	1,08
10	06 / 2017	Neg	08 / 2017	48	1,68
11	07 / 2017	Neg	09 / 2016	97	1,99
12	10 / 2017	Neg	10 / 2018	18	1,26

Observação: Para o cálculo do número de cópias considerou-se o seguinte fator de conversão:
1UI/mL = 3,14 cópias por mL

6 DISCUSSÃO

6.1 Retenção sorológica por inaptidão dos marcadores de doenças transmissíveis pelo sangue.

No presente estudo, no que concerne às doenças testadas, considerando-se o número total de 230.591 doações no período, observou-se as seguintes frequências de retenções sorológicas: HBV (1,34%), seguido por sífilis (0,2%), vírus da hepatite C (0,07%), HIV I e II (0,035%), HTLV (0,03) e Chagas (0,02%), resultados estes que estão de acordo com os percentuais de retenções de doações descritos no 7º Boletim de Produção Hemoterápica da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Hemoprod 2018/ ANVISA) onde são reportadas as seguintes frequências: HBV (1,16%), sífilis (0,92%), vírus da hepatite C (0,22%), HIV I e II (0,20 %), HTLV I e II (0,19) e Chagas (0,17%), demonstrando a importância da hepatite B como o maior motivo de descarte de componentes sanguíneos por causas infecciosas, assim como uma similaridade na sequência de marcadores que constituíram os demais motivos de descartes.

Quanto ao descarte de bolsas de sangue por hepatite B no hemocentro do Amazonas, no período estudado, os marcadores de HBV foram detectados em 3.104 bolsas de sangue, correspondendo a 78,9% de 3.932 doações reativas. De forma similar, um estudo realizado em um hemocentro do Estado de Goiás relatou que dentre 1.371 bolsas de sangue descartadas, observou-se maior positividade para a infecção por HBV (57,9%), o que ressalta uma considerável diferença na frequência de reatividade detectada em doadores dos estados do Amazonas e Goiás(62).

Considerando os marcadores analisados para detecção de hepatite B, o Hemoprod 2018, demonstra uma retenção sorológica nacional de 0,19% para HBsAg e 0,97% para Anti-HBc. Comparativamente, obtivemos neste estudo um percentual de inaptidão de 0,13% por HBsAg e 1,2% por Anti-HBc, demonstrando que o percentual na inaptidão por Anti-HBc foi maior que a média nacional (41). No entanto, na observação do estudo de Monich *et al* (2016), a retenção por Anti-HBc foi de 2,7%, mostrando uma coerência com o padrão epidemiológico regional publicado no Boletim de hepatites virais do Ministério da Saúde publicado em 2019, que analisou as notificações em nível nacional, no período de 1999 a

2018, foram notificados 233.027 casos confirmados de hepatite B no Brasil, com a seguinte distribuição regional: Sudeste (34,9%), seguida das regiões Sul (31,6%), Norte (14,4%), Nordeste (9,9%) e Centro-Oeste (9,1%) (33).

Moresco *et al* (2014) investigaram as taxas de infecção transmitidas por transfusão sanguínea (ITTS) em doadores do interior do estado do Amazonas encontrando uma prevalência de 4,1%. Entretanto, este resultado reflete as características que diferenciam os perfis de retenção das doações provenientes da capital e do interior do estado. O percentual de 1,7% de retenções encontrado no presente estudo pode estar relacionado ao fato de que no período estudado o hemocentro do Amazonas já havia paralisado as coletas na região sudoeste do estado as quais possuíam altos índices de positividade para HBsAg e Anti-HBc, chegando até em 100% dos doadores coletados em alguns casos (48).

Dados publicados pela OMS revelam que a prevalência de hepatite B entre doadores de sangue de todo o mundo varia de 0,008% a 8,59% entre os países de alta e baixa renda. No Brasil a ITTS por HBV varia de 0,28% a 23,2% (41). Essas flutuações podem refletir a variação da prevalência na população qualificada para doar, tipo de doadores, a eficácia no sistema de educação e seleção de doadores (1).

6.2 Dados demográficos

A prevalência da hepatite B apresentou uma tendência de crescimento à medida que se eleva a idade. Nos Estados Unidos, as maiores taxas de prevalência para a infecção por HBV são observadas entre jovens adultos com 20 a 29 anos de idade (63). Entretanto, estudos de Siraj *et al* (2018) e Motté *et al* (2018) apresentam resultados condizentes ao presente estudo no tocante à faixa etária de maior prevalência da hepatite B, sugerindo que a prevalência da infecção pelo HBV, assim como ocorre em outras infecções virais, sofre influência do tempo de exposição, uma vez que, quanto maior a faixa etária do indivíduo, maior a positividade para a infecção (40, 64).

Nos resultados apresentados, observou-se maior frequência de doadores do sexo masculino (74,3%). Esse dado corrobora com outros estudos e, dentre os principais motivos que levam ao maior número de doadores homens do que mulheres estão no fato de as

mulheres apresentarem no hemograma, menores valores de hematócrito e hemoglobina, quando se compara com os homens. Assim, fatores como menstruação e anemia estão relacionados com o menor número de mulheres que realizam doações de sangue (65).

Apesar de o sexo masculino configurar a maioria dos doadores do estudo, as mulheres apresentaram maior reatividade aos testes de triagem. Um estudo que avaliou as características clínicas e epidemiológicas de doadores de sangue do sexo feminino com sorologia positiva para o HBV relatou que, comparadas aos homens, as mulheres analisadas demonstraram uma maior prevalência de risco para a infecção por HBV quando se analisou as variáveis: profissão, transfusão e riscos por via horizontal e vertical. Os autores relataram que as mulheres representam a maioria dos profissionais da saúde (cerca de 91%), ocorrendo constantemente casos de infecções por HBV entre esses profissionais, apesar da vacinação, reforçando a idéia de que as mulheres estão mais vulneráveis a serem infectadas pelo VHB (66).

Contudo, há diversos pesquisadores relatando resultados distintos ao encontrado no presente estudo, no que se refere à positividade da infecção por HBV entre homens e mulheres. Um deles investigou a prevalência de infecções virais em doadores de sangue atendidos em um hospital especializado na Universidade de Gondar, na Etiópia. Verificou-se que a prevalência da infecção por HBV foi maior entre os homens (3,64%) do que entre as mulheres, cuja positividade para a infecção foi de 0,43%. Os autores do estudo comentaram que a maior taxa de prevalência observada entre os homens em comparação às mulheres pode ser devido ao maior número de parceiros sexuais e também pode estar relacionada ao menor número de mulheres que são doadoras de sangue, em comparação aos homens, que representam a maioria da população de doadores de sangue (67).

Um estudo de meta-análise que analisou 30 anos de rastreio da hepatite B na China demonstrou uma taxa de reativos no sexo masculino de 1,50%, mais elevada do que no sexo feminino 1,02% (68). Tradicionalmente o sexo masculino tem a maior prevalência de hepatite B (69-73) por congregar uma série de fatores de risco para a sua aquisição bem como a de outras Infecções sexualmente transmissíveis (IST's): início precoce da atividade sexual, múltiplos parceiros sexuais, parceiros do mesmo sexo, comportamento sexual casual (41, 42).

Consoante com resultados encontrados em outros países, a taxa de reatividade encontrada no estudo foi predominante em primodoadores como encontrado na China, foi 1,77% e nos doadores de repetição foi de 0,23% (68). Os doadores de repetição possuem menor risco residual de infecção, ou seja, conferem maior segurança aos suprimentos sanguíneos (39).

Foi encontrada nos resultados obtidos, uma diferença significativa no percentual de reatividade entre os doadores voluntários e não-voluntários. Os doadores de reposição são impelidos a doar com o intuito de ajudar alguém próximo e por esse motivo, na maioria dos casos, pode acarretar maiores riscos à segurança transfusional. Políticas públicas que adotam exclusivamente a doação altruísta e voluntária tem sido implementadas por países de alta renda com sucesso, no entanto, em países em desenvolvimento pode representar um problema de abastecimento de hemocomponentes (36).

6.3 Perfis de resultados

A seqüência da discussão dos perfis seguirá o critério de representatividade dentre os resultados encontrados, a saber: perfil 6 com 2.790 doadores; 7 com 187; 1 com 85; 5 com 33; 3 com 5; 2 com 3 e perfil 4 com 1 doador.

Na triagem de doadores, o perfil 6, caracterizado pelos seguintes resultados NAT(-)/HBsAg(-)/ Anti-HBc(+), foi constituído por 2.790 doadores sendo a maior freqüência responsável por descarte de hemocomponentes.

Apesar de discutida, a utilização do Anti-HBc ainda tem grande relevância na triagem de doadores. Pode estar presente no soro do indivíduo no período de convalescência e na hepatite crônica quando o HBsAg se apresenta com reduzida densidade óptica e taxa de especificidade baixa o que pode resultar em falso-positivos sendo apenas indicado em regiões com soroprevalência de Anti-HBc < 10% por elevar acentuadamente o descarte de hemocomponentes (74). Apesar disso, no Brasil, é obrigatória a utilização do Anti-HBc na triagem de doadores em banco de sangue conforme o parágrafo 6, art. 129, seção VI, da Portaria de Consolidação 5 do Ministério da Saúde (7, 75).

Na Alemanha, país considerado de baixa endemicidade com taxa de prevalência global para Anti-HBc em doadores de sangue de 0,22%, foi realizado estudo que avaliou 31.562.556 doações no período de 10 anos apresentando 68.741 doações com resultado HBsAg(-)/ Anti-HBc(+) os quais foram submetidas ao NAT. Destas, 84 (0,12%) apresentaram carga viral detectável, sendo 47 detectáveis apenas com ID-NAT o que demonstra a importância da utilização do Anti-HBc para se minimizar a transmissão do HBV através de doações sanguíneas. Entretanto, em países com baixa endemicidade, a exclusão de doadores com esse perfil não compromete o abastecimento de sangue da população. Deve-se ponderar sobre a segurança do sangue em detrimento ao suprimento sanguíneo (76).

O hemocentro do Amazonas tem em seu protocolo não encaminhar doadores positivos apenas para Anti-HBc para a verificação de carga viral. No entanto, se utilizarmos a proporção de detecção de carga viral observada no estudos Houareau *et al*(2019), nos 2.790 doadores reativos apenas para Anti-HBc, encontraríamos aproximadamente 3 doadores com carga viral detectável o que justifica o descarte de bolsas apenas com resultado de Anti-HBc isolado. Por outro lado, doadores com esse perfil sorológico não são encaminhados para a detecção de carga viral o que pode estar impedindo a detecção de casos de hepatite B a partir de doadores com esse perfil e contribuindo para a manutenção dos índices de prevalência da doença em nossa região.

O perfil 7 que compreende o grupo que apresentou reatividade apenas para o teste sorológico HBsAg foi o segundo perfil mais relevante do estudo. Dos 187 que constituíram a amostra inicial desse perfil apenas as informações de 30 doadores (16%) foram encontradas no centro de referência em infectologia para investigação diagnóstica.

Quando submetidos à repetição dos exames na FMT-HVD, nenhum desses indivíduos apresentou reatividade para HBsAg e/ou Anti-HBc. Realizaram carga viral apenas 16 dos 30 pacientes, tendo como resultado, carga viral não detectável em 100% dos casos.

Dodd *et al* (2018), questiona em seu estudo a utilização do teste de HBsAg na triagem de doadores, quando analisou 22.370.271 doações em um período de 5 anos nos Estados Unidos. Destas, 2.987 doações apresentaram HBsAg reativo, sendo submetidas ao NAT HBV, resultando em 144 amostras reativas sem outro marcador, inclusive com o ID-NAT HBV negativo. Observou ainda que 47 dessas amostras reativas, apresentaram história de

vacinação recente e a maioria, a exceção de 1, níveis baixos de *cut off* de HBsAg passando a ser considerados falso-positivos. Após ensaios sorológicos e moleculares de alta sensibilidade, concluiu que a frequência de HBV nesse perfil de resultados teria um risco infeccioso de 1 em 4,4 milhões de doações sendo um forte argumento para a descontinuação da utilização do ensaio HBsAg nos testes de triagem de doadores (36, 77). Kiel *et al* (2018) corrobora com o estudo de Dodd *et al* (2018) quando descreve como principal causa para os resultados falso-positivo de HBsAg, a vacinação contra a gripe, raiva e o próprio VHB ou ainda devido a reações cruzadas de epítomos de HBsAg e anticorpos virais resultantes de resposta imune adjacente (78).

Conforme mencionado acima, os estudos de Dodd *et al* (2018) e Kiely *et al* (2018) sugerem uma possível explicação para os resultados encontrados referentes à não detecção de carga viral em doadores de sangue apenas com o teste de HBsAg positivo, sendo estes concordantes com o resultado NAT negativo realizados na triagem dos doadores com este perfil de resultados.

O terceiro perfil mais prevalente no estudo foi o perfil 1 caracterizado pela concordância dos marcadores para hepatite B, NAT(+)/ HBsAg(+)/ Anti-HBc(+), composto por 85 indivíduos da amostra inicial, sendo que a informação referente a apenas 28 (32,9%) doadores foi encontrado na FMT-HVD. Destes, 24 realizaram resultado de carga viral com apenas 1 amostra com resultado não-detectável. Nota-se que 1 amostra com resultado NAT HBV positivo não apresentou carga viral detectável mesmo apresentando na FMT-HVD confirmação de reatividade dos marcadores sorológicos HBsAg, Anti-HBc previamente positivos e a positividade de Anti-HBe o que pode significar uma outra fase do curso da doença que indica convalescência e progressão para recuperação da infecção (79).

É desconhecida a razão porque as informações de 57 doadores (67,1%) não foram encontradas na instituição de referência para investigação diagnóstica. Porém, trata-se de indivíduos com alto potencial de infecção ativa de HBV constituindo-se, portanto, um fato preocupante o não acompanhamento da situação clínica desses pacientes, o que pode estar contribuindo também para a manutenção da hepatite B como um problema de saúde pública na nossa região.

O perfil 5 caracterizou-se pelos resultados NAT(-)/HBsAg(+)/ Anti-HBc(+) constituído por 33 doadores. Destes, foram encontrados na FMT-HVD os resultados de 12 (36,4%) amostras sendo que 100% apresentaram carga viral detectável apesar do NAT HBV negativo na triagem. Na tabela 05 pode ser observar uma média de 3 meses entre a realização dos dois exames com apenas 01 doador que realizou a carga viral após 01 ano da sua doação.

Comparando com o perfil 7 onde todas as amostras possuíam reatividade apenas para o HBsAg, com carga viral negativa, neste perfil, a concomitância da reatividade com o Anti-HBc pode de alguma maneira ter sido importante para a detecção da carga viral em 100% destes doadores. Quanto ao resultado do NAT HBV negativo em doadores com carga viral detectável existe uma vasta discussão na literatura que aborda desde de limitações técnicas referentes a extração volume e pools de plasma, a sequência alvo dos testes, a diferença de sensibilidade entre os testes em pool e amostras individuais, assim como, as fases da própria doença quanto à detecção sorológica e molecular mostrando a eficácia da complementaridade entre os testes realizados na triagem (36).

Com a implementação de testes para genomas virais em pools de plasma de vários tamanhos para reduzir o custo do NAT, tem havido uma progressão constante em direção à triagem de grupos menores de seis a oito plasmas e ao ID NAT. De fato, o fator de diluição introduzido pelo processo de agrupamento reduz a sensibilidade do HBV NAT e sua capacidade de detectar os baixos níveis de DNA do HBV observados na maioria dos doadores com infecção oculta (36).

Doações foram relatadas com maior frequência reativas para anti-HBc do que as doações negativas ao DNA do HBV (57 versus 7%, respectivamente). No entanto, isso não é aplicável em países endêmicos, como a China, que mostraram uma taxa de detecção anti-HBc de 48% em doações não reativas ao DNA do HBV implicadas em minipools reativos de 6 e 68% em doações de ID-NAT. Como alternativa, a maioria dos usuários de ID-NAT adotou um algoritmo de sorologia para discriminar os resultados reativos iniciais verdadeiros e falsos. Vários testes de repetição são realizados para identificar doações com baixa carga viral usando o ensaio multiplex ou um segundo ensaio comercial independente ou interno, preferencialmente visando uma região diferente do genoma viral. Essa abordagem tem suas desvantagens, pois é cara e os ensaios NAT mostram diferentes níveis de sensibilidade. Mesmo os ensaios mais sensíveis podem falhar na detecção consistente de níveis

extremamente baixos de DNA do HBV. A sensibilidade ao NAT pode ser aprimorada por várias alterações não exclusivas nos procedimentos padrão, com o objetivo de aumentar o número de modelos de DNA do HBV na reação de amplificação. Isso pode ser alcançado purificando o DNA viral de volumes maiores de plasma e / ou concentrando partículas virais com centrifugação em alta velocidade. No entanto, essas abordagens não são adequadas para a triagem de doações de sangue em larga escala (36).

O perfil 3, NAT(+)/HBsAg(-)/ Anti-HBc(+)- foi constituído de apenas 5 doadores na amostra inicial, sendo 3 (60%) encontrados na FMT-HVD e destes, 2 realizaram carga viral com resultado não detectável. Este é um perfil considerado como de infecção oculta por ausência do HBsAg positivo relacionada com a persistência de anticorpos contra o núcleo do HBV e presença de DNA viral. Outro fator que pode caracterizar esse perfil se refere às mutações das regiões imunodominantes da proteína S que provocam alterações estruturais de HBsAg provocando detecção prejudicada pelos ensaios utilizados rotineiramente. Assim como os resultados apresentados podem significar infecção oculta, podem também potencialmente representar infecções agudas no período de janela sorológica com baixos níveis de vírus, a maioria parece representar resultados falso-positivos (2, 30, 79).

No entanto, os resultados encontrados não corroboram com infecção oculta pois a carga viral não foi detectável nos doadores com esse perfil. Segundo Candottiet *al* (2018), em 0,09% a 0,29% das doações testadas positivas inicial podem não ser reativas nos ensaios discriminatórios. Os motivos dessa discrepância permanecem incertos, mas provavelmente refletem as estatísticas de distribuição de Poisson dos níveis de DNA da HBV em torno da leitura do ensaio (36). Tal probabilidade pode ser a razão para a explicação de 1 doador do perfil 1 cujo NAT HBV foi positivo na triagem e a carga viral não foi detectável.

O perfil 2 caracteriza-se pelos resultados NAT(+)/HBsAg(+)/Anti-HBc(-), composto por 3 doadores, nenhum foi encontrado na FMT-HVD. Esse perfil está associado a infecção aguda e exposição recente ao VHB já que ainda não apresentou Anti-HBc. Pode ainda indicar imunotolerância ao anti-HBc(79).

O perfil 4 caracteriza-se pelos resultados NAT(+)/HBsAg(-)/Anti-HBc(-), com apenas 1 doador identificado na amostra inicial cujas informações não foram encontradas na FMT-HVD para detecção de carga viral. Esse perfil representou 0,03% dos resultados positivos do

estudo, contrapondo Pondé (2013) que considera esse perfil um achado relativamente comum principalmente nos bancos de sangue quando o contato com o HBV foi muito recente e ainda não surgiram outros marcadores sorológicos da infecção. Ou ainda, pela ocorrência de vírus X-mutante, geralmente caracterizado por uma eliminação de 8 nucleotídeos entre as posições 1770 e 1777 e uma mutação pontual de uma Timina para uma Citosina na região X-ORF. Esta supressão resulta numa proteína X C-terminal, truncada com 134 aminoácidos (aa) devido a uma perda de 23aa e a adição de 3aa normal, o que provoca uma perda da sua atividade transcricional. A eliminação de 8 nucleotídeos da sequência do promotor de núcleo central / potencializador II complexo pode diminuir a função deste elemento de regulação da transcrição, promovendo a supressão da replicação viral e na síntese de HBcAg e HBsAg. Conseqüentemente, os doadores infectados com HBV X-mutante defeituoso são negativos para HBsAg e Anti-HBc, apesar da presença de replicação de HBV e do DNA detectável (79).

Dos 3.104 doadores reativos para marcadores de hepatite, 314 (10,11%) possuíam o perfil de encaminhamento para diagnóstico de hepatite B na FMT-HVD, no entanto, a informação referente a 241 (76,7%) não foi localizado, constituindo um fato de relevância para o controle epidemiológico da doença. Dos 73 localizados, 54 realizaram a confirmação dos testes sendo que 95,8% do perfil 1 e 100% do perfil 5 apresentaram carga viral detectável.

7 CONCLUSÕES

1. Concluimos que a prevalência de hepatite B é de grande relevância para a segurança transfusional se mantendo como o maior motivo de descarte por causa infecciosa no hemocentro do Amazonas;
2. Concluimos que a utilização dos testes de NAT HBV, HBsAg e Anti-HBc na triagem sorológica e molecular de doadores de sangue conferem um bom nível de segurança transfusional permitindo a detecção da hepatite B em diversas fases da doença, inclusive infecções ocultas e possíveis variantes gênicas do VHB, conforme observados nos perfis 6, 7, 1 e 3;
3. Quanto aos testes NAT HBV, concluimos que os ensaios em *mini pool* podem reduzir a sensibilidade de detecção do teste, sendo mais adequada a realização de testes individuais (ID) como observado no perfil 4 em que apenas 1 doador foi detectado em uma provável janela imunológica e no perfil 5 onde 100% dos doadores foram NAT HBV negativos e apresentaram carga viral detectável;
4. Conforme os resultados do perfil 7 com positividade isolada para os testes de HBsAg, onde 100% dos doadores reativos não apresentaram carga viral detectável, concluimos que não houve um potencial impacto positivo na segurança transfusional o que pode estar levando ao descarte desnecessário nas bolsas de sangue. Tais doadores após a comprovação da ausência da carga viral podem ser liberados para novas doações, pois pode se tratar de um resultado falso-positivo. Essas evidências mostram a necessidade da investigação da ineficácia do teste de HBsAg utilizado, assim como a busca por testes com maior especificidade;
5. Os resultados positivos por Anti-HBc são os que mais impactaram no descarte de hemocomponentes. No entanto, observamos a sua importância na segurança transfusional, pois os perfis que apresentaram combinação de positividade com o Anti-HBc obtiveram maior detecção de carga viral. Vale ponderar o custo benefício do não encaminhamento de doadores com Anti-HBc isolado para possíveis confirmações da presença de carga viral;

6. Neste estudo foi possível constatar a importância da necessidade da rastreabilidade dos doadores de sangue encaminhados para a detecção de carga viral no centro de referência, pois apesar de uma quantidade considerável de doadores reativos, demonstrando a importância da hepatite B no estado do Amazonas, foram observados resultados não esperados quanto a presença ou não de carga viral em determinados perfis de reatividade na triagem sorológica e molecular o que pode estar impactando tanto nos estoques de hemocomponentes, quanto na saúde pública com a detecção de novos casos de hepatite B assintomática.

7. Diante dos resultados obtidos verificamos a importância do fortalecimento de políticas de educação direcionadas para a obtenção de doações voluntárias, altruístas focando a fidelização de doadores de sangue e assim a redução dos percentuais de retenção.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organization WH. Global hepatitis report 2017. In: WHO, editor. Geneva2017. p. 11, 2.
2. Ye X, Li T, Xu X, Du P, Zeng J, Zhu W, et al. Characterisation and follow-up study of occult hepatitis B virus infection in anti-HBc-positive qualified blood donors in southern China. *Blood transfusion = Trasfusione del sangue*. 2017;15(1):6-12.
3. Makvandi M. Update on occult hepatitis B virus infection. *World journal of gastroenterology*. 2016;22(39):8720-34.
4. Brasil. Boletim epidemiológico - Hepatites virais. In: Saúde Md, editor. Brasília2018.
5. Souto FJ. Distribution of hepatitis B infection in Brazil: the epidemiological situation at the beginning of the 21 st century. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2016;49(1):11-23.
6. DECRETO Nº 95.721. , Regulamenta a Lei nº 7.649, de 25 de janeiro de 1988, que "estabelece a obrigatoriedade do cadastramento dos doadores de sangue bem como a realização de exames laboratoriais no sangue coletado, visando a prevenir a propagação de doença". (1988).
7. PORTARIA DE CONSOLIDAÇÃO Nº 5, DE 28 DE SETEMBRO DE 2017, (2017).
8. Candotti D, Boizeau L, Laperche S. Occult hepatitis B infection and transfusion-transmission risk. *Transfusion clinique et biologique : journal de la Societe francaise de transfusion sanguine*. 2017;24(3):189-95.
9. Fonseca JC. History of viral hepatitis. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2010;43(3):322-30.
10. Dane DS, Cameron CH, Briggs M. Virus-like particles in serum of patients with Australia-antigen-associated hepatitis. *Lancet*. 1970;1(7649):695-8.
11. Lamontagne RJ, Bagga S, Bouchard MJ. Hepatitis B virus molecular biology and pathogenesis. *Hepatoma research*. 2016; 2:163-86.
12. Lu FM, Wang J, Chen XM, Jiang JN, Zhang WH, Zhao JM, et al. [The potential use of serum HBV RNA to guide the functional cure of chronic hepatitis B]. *Zhonghua gan zang bing za zhi = Zhonghua ganzangbing zazhi = Chinese journal of hepatology*. 2017;25(2):105-10.
13. Venkatakrisnan B, Zlotnick A. The Structural Biology of Hepatitis B Virus: Form and Function. *Annual review of virology*. 2016;3(1):429-51.
14. Perkins JADe. Medical and Scientific Illustrations. In: diseases I, editor. 2002.
15. Diab A, Foca A, Zoulim F, Durantel D, Andrisani O. The diverse functions of the hepatitis B core/capsid protein (HBc) in the viral life cycle: Implications for the development of HBc-targeting antivirals. *Antiviral research*. 2018;149:211-20.
16. Karayiannis P. Hepatitis B virus: virology, molecular biology, life cycle and intrahepatic spread. *Hepatology international*. 2017;11(6):500-8.
17. Hu J, Liu K. Complete and Incomplete Hepatitis B Virus Particles: Formation, Function, and Application. *Viruses*. 2017;9(3).
18. Gerlich WH. Medical virology of hepatitis B: how it began and where we are now. *Virology journal*. 2013;10:239.
19. Yuen MF, Chen D, Dusheiko GM, Janssen HLA, Lau DTY, Locarnini SA, et al. Hepatitis B virus infection. *Nature reviews Disease primers*. 2018;4:18036.

20. Sandhu P, Haque M, Humphries-Bickley T, Ravi S, Song J. Hepatitis B Virus Immunopathology, Model Systems, and Current Therapies. *Frontiers in immunology*. 2017;8:436.
21. Song JE, Kim DY. Diagnosis of hepatitis B. *Annals of translational medicine*. 2016;4(18):338.
22. Seto WK, Yuen MF. Viral hepatitis: 'Immune tolerance' in HBV infection: danger lurks. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2016;13(11):627-8.
23. Brasil. Manual técnico para diagnóstico das hepatites virais. In: Departamento de Vigilância PeCdIST, do HIV/Aids e das Hepatites Virais, editor. 2a ed. Brasília2018.
24. Shi YH. Correlation between hepatitis B virus genotypes and clinical outcomes. *Japanese journal of infectious diseases*. 2012;65(6):476-82.
25. Sunbul M. Hepatitis B virus genotypes: global distribution and clinical importance. *World journal of gastroenterology*. 2014;20(18):5427-34.
26. MacLachlan JH, Cowie BC. Hepatitis B virus epidemiology. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2015;5(5):a021410.
27. Lampe E, Mello FCA, do Espírito-Santo MP, Oliveira CMC, Bertolini DA, Goncales NSL, et al. Nationwide overview of the distribution of hepatitis B virus genotypes in Brazil: a 1000-sample multicentre study. *The Journal of general virology*. 2017;98(6):1389-98.
28. Mello FC, Araujo OC, Lago BV, Motta-Castro AR, Moraes MT, Gomes SA, et al. Phylogeography and evolutionary history of hepatitis B virus genotype F in Brazil. *Virology journal*. 2013;10:236.
29. Crispim MA, Fraiji NA, Campello SC, Schriefer NA, Stefani MM, Kiesslich D. Molecular epidemiology of hepatitis B and hepatitis delta viruses circulating in the Western Amazon region, North Brazil. *BMC infectious diseases*. 2014;14:94.
30. Esposito A, Sabia C, Iannone C, Nicoletti GF, Sommese L, Napoli C. Occult Hepatitis Infection in Transfusion Medicine: Screening Policy and Assessment of Current Use of Anti-HBc Testing. *Transfusion medicine and hemotherapy : offizielles Organ der Deutschen Gesellschaft fur Transfusionsmedizin und Immunhamatologie*. 2017;44(4):263-72.
31. Control CfD. Hepatitis B. Yellow Book. 2018. p. Map prevalence of hepatitis B virus infection.
32. Ximenes RA, Figueiredo GM, Cardoso MR, Stein AT, Moreira RC, Coral G, et al. Population-Based Multicentric Survey of Hepatitis B Infection and Risk Factors in the North, South, and Southeast Regions of Brazil, 10-20 Years After the Beginning of Vaccination. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2015;93(6):1341-8.
33. Saúde Md. Boletim epidemiológico das hepatites virais. In: Saúde SdVe, editor. 2019.
34. Braga WS, Brasil LM, de Souza RA, Castilho Mda C, da Fonseca JC. The occurrence of hepatitis B and delta virus infection within seven Amerindian ethnic groups in the Brazilian western Amazon. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2001;34(4):349-55.
35. Braga WS, Castilho Mda C, Borges FG, Martinho AC, Rodrigues IS, Azevedo EP, et al. Prevalence of hepatitis B virus infection and carriage after nineteen years of vaccination program in the Western Brazilian Amazon. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2012;45(1):13-7.
36. Candotti D, Laperche S. Hepatitis B Virus Blood Screening: Need for Reappraisal of Blood Safety Measures? *Frontiers in medicine*. 2018;5:29.
37. Stasi C, Silvestri C, Voller F. Emerging Trends in Epidemiology of Hepatitis B Virus Infection. *Journal of clinical and translational hepatology*. 2017;5(3):272-6.
38. Castilho Mda C, Oliveira CM, Gimaque JB, Leao JD, Braga WS. Epidemiology and molecular characterization of hepatitis B virus infection in isolated villages in the Western Brazilian Amazon. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2012;87(4):768-74.

39. Li L, Han T, Zang L, Niu L, Cheng W, Lin H, et al. The current incidence, prevalence, and residual risk of hepatitis B viral infections among voluntary blood donors in China. *BMC infectious diseases*. 2017;17(1):754.
40. Siraj N, Achila OO, Issac J, Menghisteab E, Hailemariam M, Hagos S, et al. Seroprevalence of transfusion-transmissible infections among blood donors at National Blood Transfusion Service, Eritrea: a seven-year retrospective study. *BMC infectious diseases*. 2018;18(1):264.
41. de Almeida-Neto C, Sabino EC, Liu J, Blatyta PF, Mendrone-Junior A, Salles NA, et al. Prevalence of serologic markers for hepatitis B and C viruses in Brazilian blood donors and incidence and residual risk of transfusion transmission of hepatitis C virus. *Transfusion*. 2013;53(4):827-34.
42. Lima Verde RMC, Santos DN, Mota FML, Soares FL, Nascimento HM, Oliveira EH. Prevalence of hepatitis b in blood donors at the coordinating blood center of the state of Piauí, Brazil. *International Journal of Development Research*. 2018;08(04):20122-7.
43. Brasil. 7º Boletim de produção hemoterápica. Hemoprod 2018. In: Sanitária. ANdV, editor. 2020.
44. Souza M, Abraham C, Souza R, Campos C, Pinheiro F, Salgueiro J, et al. Descarte de sangue e componentes pela triagem das doenças transmissíveis pelo sangue nas doações captadas no hemocentro do amazonas (HEMOAM). In: ABHH ABdHeH-, editor.: ABHH; 2016.
45. Monich AG, Dantas TW, Favero KB, Almeida PTR, Maluf EC, Capeletto CM, et al. Blood discard rate in a blood center in Curitiba - Brazil. Ten years of study. *Transfusion and apheresis science : official journal of the World Apheresis Association : official journal of the European Society for Haemapheresis*. 2017;56(2):130-4.
46. Saber HR, Tabatabaee SM, Abasian A, Jamali M, SalekMoghadam E, Hajibeigi B, et al. Incidence and Residual Risk of HIV, HBV and HCV Infections Among Blood Donors in Tehran. *Indian journal of hematology & blood transfusion : an official journal of Indian Society of Hematology and Blood Transfusion*. 2017;33(3):412-6.
47. O'Brien SF, Yi QL, Fan W, Scalia V, Goldman M, Fearon MA. Residual risk of HIV, HCV and HBV in Canada. *Transfusion and apheresis science : official journal of the World Apheresis Association : official journal of the European Society for Haemapheresis*. 2017;56(3):389-91.
48. Moresco MdS, Virgolino HdA, Morais Md, Motta-Passos Id, Gomes-Gouvêa M, Assis Ld, et al. Occult hepatitis B virus infection among blood donors from the Brazilian Amazon: implications for transfusion policy. *Vox sanguinis*. 2014;107(1):19-25.
49. Wang Q, Klenerman P, Semmo N. Significance of anti-HBc alone serological status in clinical practice. *The lancet Gastroenterology & hepatology*. 2017;2(2):123-34.
50. Lin H, Zhao H, Tang X, Hu W, Jiang N, Zhu S, et al. Serological Patterns and Molecular Characterization of Occult Hepatitis B Virus Infection among Blood Donors. *Hepatitis monthly*. 2016;16(10):e40492.
51. Karimi G, Zadsar M, Vafaei N, Sharifi Z, FalahTafti M. Prevalence of antibody to Hepatitis B core antigen and Hepatitis B virus DNA in HBsAg negative healthy blood donors. *Virology journal*. 2016;13:36.
52. Muselmani W, Habbal W, Monem F. Significance of screening antibodies to hepatitis B virus core antigen among Syrian blood donors. *Transfusion medicine*. 2013;23(4):265-8.
53. O'Flaherty N, Ushiro-Lumb I, Pomeroy L, Ijaz S, Boland F, De Gascun C, et al. Transfusion-transmitted hepatitis B virus (HBV) infection from an individual-donation nucleic acid (ID-NAT) non-reactive donor. *Vox sanguinis*. 2018;113(3):300-3.

54. Martin LA, Stramer SL, Kuhns MC, Schlauder GG. Correlation of improved hepatitis B surface antigen detection limits with hepatitis B virus DNA nucleic acid test yield in blood donations. *Transfusion*. 2012;52(10):2201-8.
55. Jahan M, Islam MA, Akbar SMF, Takahashi K, Tabassum S, Rahman A, et al. Anti-HBc Screening of Blood Donors in Bangladesh: Relevance to Containment of HBV Propagation. *Journal of clinical and experimental hepatology*. 2016;6(2):115-8.
56. Safic Stanic H, Babic I, Maslovic M, Dogic V, Bingulac-Popovic J, Miletic M, et al. Three-Year Experience in NAT Screening of Blood Donors for Transfusion Transmitted Viruses in Croatia. *Transfusion medicine and hemotherapy : offizielles Organ der Deutschen Gesellschaft fur Transfusionsmedizin und Immunhamatologie*. 2017;44(6):415-20.
57. Almeida RW, Mello F, Menegoy IV, Santo M, Ginuino CF, Sousa PSF, et al. Detection and molecular characterisation of a diagnosis escape variant associated with occult hepatitis B virus in Brazil. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2017;112(7):485-91.
58. Spreafico M, Berzuini A, Foglieni B, Candotti D, Raffaele L, Guarnori I, et al. Poor efficacy of nucleic acid testing in identifying occult HBV infection and consequences for safety of blood supply in Italy. *Journal of hepatology*. 2015;63(5):1068-76.
59. Vermeulen M, van Drimmelen H, Coleman C, Mitchel J, Reddy R, Lelie N. A mathematical approach to estimate the efficacy of individual-donation and minipool nucleic acid amplification test options in preventing transmission risk by window period and occult hepatitis B virus infections. *Transfusion*. 2014;54(10):2496-504.
60. Vermeulen M, Dickens C, Lelie N, Walker E, Coleman C, Keyter M, et al. Hepatitis B virus transmission by blood transfusion during 4 years of individual-donation nucleic acid testing in South Africa: estimated and observed window period risk. *Transfusion*. 2012;52(4):880-92.
61. Lelie N, Bruhn R, Busch M, Vermeulen M, Tsoi WC, Kleinman S, et al. Detection of different categories of hepatitis B virus (HBV) infection in a multi-regional study comparing the clinical sensitivity of hepatitis B surface antigen and HBV-DNA testing. *Transfusion*. 2017;57(1):24-35.
62. Santos FO, Vieira JFF, Leite GR, Pelazza BB, Maia LG, MA. M. Blood bags and disposal and positivity serological on donors in a blood center. . *JNurs*. 2016;10(9):3223-31.
63. Kim W. Epidemiology of hepatitis B in the United States. *Hepatology*. 2009;49(5):28-34.
64. Motté MO, Lopes ACS, Mello CL, Renon TF, Carneiro RC, Freitas NA. SOROPREVALÊNCIA DE INFECÇÃO PELOS VÍRUS DAS HEPATITES B E C EM DOADORES DE SANGUE DO NORTE FLUMINENSE. *Revista Científica FMC*. 2018;13(1).
65. James AB, Hillyer CD, BH. S. Demographic differences in estimated blood donor eligibility prevalence in the United States. *Transfusion*. 2011;52(5):1050-61.
66. JL; N-S, Schiavon L, Carvalho-Filho R, Takemi E, Akio M, Orlando BJ ea. Clinical and epidemiological profile of female blood donors with positive serology for viral hepatitis B. . *Rev Soc Bras Med Trop*. 2015;48(5):524-31.
67. Tigabu A, Engda T, Mekonnen F. Seroprevalence of transfusion transmissible viral infections (HIV, HBV and HCV) among voluntary blood donors at University of Gondar Comprehensive Specialized Hospital, Gondar; Northwest Ethiopia. . *BMC Infect Dis* 2019;19:393.
68. Gao Z, Zhang Y, Shan H, Shi L, Liu J, Xu M, et al. A 30-year systematic review and meta-analysis of hepatitis B virus among blood donors in mainland China: revealing increase of new threats. *Transfusion*. 2017;57(8):1988-97.
69. Jaques B, Saldanha PCdA, Moraes ACRd. Profile of blood donations with a positive serology in Southern Brazil. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*. 2019.

70. Khazaei S, Karami M, Ayubi E, Mohammadbeigi A, Hasanbeigi A, Mansori K, et al. Trends in epidemiology of Hepatitis B and C Infections in Ilam Province: National Notifiable Diseases Surveillance System data. *Caspian journal of internal medicine*. 2018;9(1):16-21.
71. Silva MJ, Valente J, Capela T, Russo P, Calinas F. Epidemiology of hepatitis B in Portugal. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2017;29(3):249-58.
72. Pereira V, Wolf JM, Luz C, Stumm GZ, Boeira TDR, Galvan J, et al. Risk factors for hepatitis B transmission in South Brazil. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2017;112(8):544-50.
73. Mohsenizadeh M, Mollaei HR, Ghaziizadeh M. Seroepidemiological Study of Hepatitis B, C and HIV among Blood Donors in Kerman. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2017;18(12):3267-72.
74. Yilmaz S, Unlu A, Cetinkaya RA, Yapar M, Avci IY, Yilmaz S, et al. A strategical re-thinking on National Blood Donor Pool: Anti-HBc positivity related re-entry mechanisms. *Transfusion and apheresis science : official journal of the World Apheresis Association : official journal of the European Society for Haemapheresis*. 2016;54(2):271-5.
75. Jahan M, Islam MA, Akbar SM, Takahashi K, Tabassum S, Rahman A, et al. Anti-HBc Screening of Blood Donors in Bangladesh: Relevance to Containment of HBV Propagation. *J Clin Exp Hepatol*. 2016;6(2):115-8.
76. Houareau C, Offergeld R. Anti-HBc screening - is it worth the effort? Results of a 10-year surveillance programme covering more than 30 million donations in Germany. *Vox sanguinis*. 2019;114(5):459-66.
77. Dodd RY, Nguyen ML, Krysztof DE, Notari EP, Stramer SL. Blood donor testing for hepatitis B virus in the United States: is there a case for continuation of hepatitis B surface antigen detection? *Transfusion*. 2018;58(9):2166-70.
78. Kiely P, Hoad VC, Wood EM. False positive viral marker results in blood donors and their unintended consequences. *Vox sanguinis*. 2018.
79. Ponde RA. Atypical serological profiles in hepatitis B virus infection. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2013;32(4):461-76.

9 ANEXOS

9.1 Anexo I – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)

FUNDAÇÃO DE
HEMATOLOGIA E
HEMOTERAPIA DO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Hepatite B em doadores de sangue no Estado do Amazonas.

Pesquisador: ROSA CRISTINA CALDAS BELOTA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 84337318.6.0000.0009

Instituição Proponente: Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas - HEMOAM

Patrocinador Principal: Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas - HEMOAM

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.872.289

Apresentação do Projeto:

A infecção pelo vírus da hepatite B (VHB) representa um problema de saúde pública de importância mundial. O VHB está ligado a uma ampla gama de manifestações clínicas. Pode ser uma doença aguda ou crônica, e varia em gravidade sendo desde assintomática e completamente resolvida, a severa e sintomática com progressão para cirrose hepática e carcinoma hepatocelular(1).

Segundo a Organização Mundial de Saúde 257 milhões de pessoas vivem com VHB no mundo(2). No Brasil, estima-se que 14 milhões de pessoas já tiveram contato com a doença, o que corresponde a aproximadamente, 7,4% da população. No Amazonas a distribuição da hepatite B é considerada bastante heterogênea apresentando regiões de baixa endemicidade, como o médio Amazonas, e de alta endemicidade como Juruá e Lábrea. Entretanto tem sido demonstrada a tendência de diminuição progressiva das taxas de endemicidade em todas as regiões do Brasil(3).

O Ministério da Saúde iniciou em 1998 a vacinação para hepatite B das crianças nos primeiros anos de vida. Atualmente, a imunização para hepatite B está liberada para indivíduos de até 49 anos. O declínio das taxas de endemicidade pode ser explicada pelas melhorias socioeconômicas da população, pela saída da população das áreas rurais, e pela cobertura eficaz da vacinação no país(3). Desde 1989 o Brasil possui legislação que prevê a realização de testes de triagem para minimizar a transmissão de doenças através da transfusão.

A Portaria Nº 158 de 2016, em seu art. 130, trata da obrigatoriedade da realização dos seguintes testes para detecção da infecção pelo VHB: HBsAg, anti-HBc e NAT para HBV. A presença de

FUNDAÇÃO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO



Continuação do Parecer: 2.872.289

reatividade em qualquer um desses testes determina o descarte da bolsa coletada, mesmo após exames complementares apresentarem resultados negativos(4).

A implementação de testes de triagem para o antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg) reduziu significativamente a propagação da infecção pelo VHB entre doadores de sangue, mas isoladamente permanecem incapazes de detectar infecção no período de janela de pré-soroconversão e em amostras com carga viral muito baixa, após décadas de cronicidade ou recuperação clínica (5). Outro marcador sorológico para o VHB, o anticorpo do nucleocapsídeo do VHB (anti-HBc), é encontrado em indivíduos que sofreram infecção natural pelo VHB e sua presença na ausência de HBsAg é usualmente interpretado como evidência de infecção passada e podem permanecer por toda a vida do indivíduo(6).

Entretanto, a utilização do Teste de Ácido Nucléico (NAT) para VHB na triagem de sangue doado permitiu a identificação de uma prevalência variável de portadores de DNA de VHB em doadores assintomáticos negativos para HBsAg, caracterizando uma nova forma clínica de infecção pelo VHB, chamada infecção "oculta" pelo HBV (IOB)(1, 7)Devido a essa recente entidade clínica, atenção tem sido dada ao subgrupo de pacientes com anti-HBc como único marcador sorológico de infecção por hepatite B ("anti-HBc-alone"). A maioria desses indivíduos parecem ser saudáveis, mas alguns deles possuem DNA VHB detectado por PCR e são potencialmente infecciosos. (5, 6, 8, 9).Regiões onde a prevalência de anti-HBc é maior que 2 a 5% na população de doadores se torna inviável a utilização desse marcador sorológico por descartar um número muito grande de doadores e favorece o desabastecimento dos estoque de sangue(5). Prevalência semelhante foi encontrada em Curitiba,onde observou-se a predominância de rejeições devido à positividade para anti-HBc (1,8%) (10).

Outro estudo em Bangladesh utilizando a testagem de HBsAg, Anti-HBc, NAT associado a dosagem de alanina aminotransferase (ALT) como teste complementar demonstrou resultados convergentes entre NAT e ALT podendo ser mais uma ferramenta para o descarte racional das bolsas de sangue coletadas (11). O sistema sanguíneo brasileiro sofre de uma falta crônica de componentes sanguíneos. Nas regiões endêmicas do VHB, uma quantidade importante de recursos é desperdiçada pela coleta de sangue de doadores reativos para hepatite B sendo de importante relevância estudos que investigam esta problemática.

Nesse contexto: Qual é a prevalência da hepatite B nos exames de triagem em doadores de sangue no hemocentro do Estado do Amazonas?

Continuação do Parecer: 2.872.289

- Investigar a prevalência de Hepatite B em doadores de sangue no período de dezembro de 2014 a dezembro de 2017.

Específicos

- Caracterizar os perfis de resultados para hepatite B segundo a reatividade para HBV NAT, HBsAg e anti-HBc encontrados no hemocentro no período do estudo;
- Relacionar os perfis de resultados para hepatite B dos doadores de sangue no hemocentro do Amazonas com o resultado de carga viral realizada na Fundação de Medicina Tropical.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Sobre os Riscos os proponentes relatam que "Os principais riscos que a pesquisa poderá trazer ao participante incluem a violação de privacidade e a conservação da integridade dos registros em prontuários. Para tanto, as seguintes medidas serão tomadas para reduzir tais riscos: o acesso aos prontuários será restrito apenas ao pesquisador principal sendo utilizados formulários próprios para registro das informações. Os dados e resultados serão armazenados e analisados por computador na forma de número de registro, sendo que os seus dados pessoais serão mantidos em sigilo, preservando sua privacidade mesmo mediante a publicação dos dados. Fica assegurado que as informações utilizadas serão exclusivamente utilizadas para a finalidade desta pesquisa".

Em relação aos benefícios, descrevem que " Os benefícios diretos aos participantes do estudo inclui o conhecimento sobre sua situação diagnóstica da hepatite B e a possibilidade de se dar prosseguimento ao tratamento se ainda não realizado. De uma forma geral, o projeto contribuirá com análise dos dados que poderão servir de base para o planejamento de ações de prevenção, rastreamento e vigilância epidemiológica de indivíduos infectadas pelo vírus da hepatite B no estado do Amazonas."

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

- Desenho do estudo: Estudo descritivo de caráter retrospectivo que se utilizará do Banco de Dados de registro de doadores do hemocentro do Amazonas (Hemosys) e sistema de prontuários eletrônico da Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor de Vieira Dourado.
- População, amostra e coleta de dados: A primeira fase do estudo corresponde ao levantamento de dados de todos os doadores que apresentaram reatividade em pelo menos um dos exames da triagem sorológica para hepatite B, a saber: HBsAg, anti-HBc e NAT HBV, no período de dezembro de 2014 a dezembro de 2017. Esses doadores correspondem à amostra do estudo. Para caracterizar essa amostra, serão obtidas informações de importância epidemiológica como: idade, sexo, nível socioeconômico, escolaridade, tipo de doação e de doador. A segunda fase da coleta

Continuação do Parecer: 2.872.289

de dados corresponde ao levantamento de informações sobre a investigação diagnóstica dos doadores da primeira fase que foram encaminhados à Fundação de Medicina Tropical do Amazonas (FMT/AM). Para tanto, será necessária informações que permitam a localização desses indivíduos no sistema de prontuário eletrônico da FMT - HVD/AM, como: nome completo, nome da mãe, data de nascimento, endereço e telefone. Os doadores que aceitarem participar da segunda fase do estudo serão procurados para assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice A). Após consentimento dos participantes, serão levantados dados de exames registrados no prontuário da FMT-HVD/AM que forneçam informações sobre a confirmação diagnóstica de hepatite B, como: anti-HBe, anti-HBs, ALT, AST, quantificação da carga viral.

- Amostra: Aproximadamente 3.000 candidatos a doação de sangue com reatividade para os marcadores Anti-HBc, HBsAg e NAT-HBV da Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Estado do Amazonas (HEMOAM).

- Critérios de inclusão: Doadores que apresentarem reatividade em qualquer um dos exames de triagem sorológica para hepatite B ao se candidatarem à doação de sangue no hemocentro do Amazonas

- Critérios de exclusão: Participantes que solicitarem a retirada de seu nome da pesquisa; Participante que não for possível a sua localização e/ou não possuir a totalidade dos dados necessários para pesquisa.

- Análises estatísticas: Será utilizado o software R na versão mais recente, visto que é um software livre. Os resultados serão apresentados em gráficos e tabelas bem como uma descrição dos resultados.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

1. Folha de Rosto: Anexado na PB - Adequado
2. Carta de Anuência da Instituição: Adequado e presente na PB
3. Carta de Dispensa do TCLE: Anexado na PB (Adequado)
4. Instrumento da pesquisa: Anexado na PB
5. Riscos: Adequado
6. Benefícios: Adequado
7. Currículo Lattes: Link do pesquisador responsável na PB (Adequado)
8. Critérios de Inclusão e Exclusão: Adequado
9. Número de pacientes a serem incluídos: Adequado
10. Carta de Anuência dos Pesquisadores envolvidos no projeto de pesquisa: Adequado

Continuação do Parecer: 2.872.289

Recomendações:

Sem recomendações

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto é executável e importante para descrever a análise retrospectiva dos resultados dos testes de triagem para hepatite B em doadores de sangue do hemocentro do Amazonas. Sendo viável do ponto de vista ético e de acordo com a Res. 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS).

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1050157.pdf	11/07/2018 13:27:48		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Brochura_Versao2.pdf	11/07/2018 13:27:02	ROSA CRISTINA CALDAS BELOTA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	11/07/2018 13:23:39	ROSA CRISTINA CALDAS BELOTA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Anuencia_Dr_Worney.pdf	11/07/2018 13:23:06	ROSA CRISTINA CALDAS BELOTA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Anuencia_Dr_Sergio.pdf	11/07/2018 13:22:20	ROSA CRISTINA CALDAS BELOTA	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	11/07/2018 13:17:59	ROSA CRISTINA CALDAS BELOTA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	ANUENCIAHEMOAM.pdf	05/03/2018 15:40:09	ROSA CRISTINA CALDAS BELOTA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AnuenciaFundacaoTropical.pdf	05/03/2018 15:39:38	ROSA CRISTINA CALDAS BELOTA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

MANAUS, 04 de Setembro de 2018

Assinado por:
Elisa Brosina de Leon
(Coordenador)

9.2 Anexo II – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prezado(a) Colaborador(a),

Você está sendo convidado (a) a participar da pesquisa *“Triagem para Hepatite B em doadores de sangue no estado do Amazonas”*, sob a responsabilidade de Rosa Cristina Caldas Belota (Pesquisadora responsável), que irá investigar os exames realizados para hepatite B (HBV) em doadores de sangue no hemocentro do Amazonas e em prontuários da Fundação Medicina Tropical.

- 1. PARTICIPAÇÃO NA PESQUISA:** A sua participação é voluntária. Você tem a liberdade de não querer participar, podendo desistir em qualquer momento mesmo após ter consentido a participação.
- 2. RISCOS E DESCONFORTOS:** Os principais riscos que a pesquisa poderá trazer ao (a) senhor (a) são a violação de privacidade e a integridade dos registros. Para tanto, as seguintes medidas serão tomadas para reduzir tais riscos: o acesso aos prontuários será restrito apenas ao pesquisador principal e os dados do estudo serão exclusivamente utilizados para a finalidade desta pesquisa.
- 3. BENEFÍCIOS:** Os benefícios diretos com sua participação no estudo inclui o acompanhamento da investigação diagnóstica da hepatite B e a possibilidade de se dar prosseguimento ao tratamento se ainda não realizado. De uma forma geral, o projeto contribuirá com análise dos dados que poderão servir de base para o planejamento de ações de prevenção, rastreamento e vigilância epidemiológica de indivíduos infectadas pelo vírus da hepatite B no estado do Amazonas. Se durante o percurso desta pesquisa o senhor (a) precisar de alguma orientação ou esclarecimento, contatar o pesquisador responsável.

4. **CONFIDENCIALIDADE:** A sua participação neste estudo se dará ao consentira utilização dos dados no sistema de prontuários da Fundação de Medicina Tropical. Se você concordar em participar, as informações obtidas relacionadas à sua pessoa (dados pessoais, dados de exames laboratoriais, de imagem, avaliação física, etc.) serão registradas em formulários próprios. Os dados e resultados serão armazenados e analisados por computador na forma de número de registro, sendo que os seus dados pessoais serão mantidos em segredo o tempo todo, preservando sua privacidade, nem quando os resultados forem apresentados.

5. **RESSARCIMENTO DAS DESPESAS:** Caso o(a) Sr.(a) aceite participar da pesquisa, não receberá nenhuma compensação financeira.

6. **CONCORDÂNCIA NA PARTICIPAÇÃO:** Se o(a) Sr.(a) estiver de acordo em participar deverá preencher e assinar o Termo de Consentimento Pós-esclarecido que se segue, e receberá uma cópia deste Termo.

Nome do pesquisador responsável: ROSA CRISTINA CALDAS BELOTA

Endereço: Av. Constantino Nery, - Chapada.

Telefone para contato: (92) 98130- 4477

Horário de atendimento: Segunda a sexta de 7 às 13h

Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas -
UEA

Localizada na Av. Constantino Nery, 4397 - Chapada, Manaus - AM

CEP: 69050-002

Fone: (92) 3655 - 0100

CONSENTIMENTO PÓS INFORMADO

Eu, _____, RG/ CPF/ n.º de prontuário/ n.º de matrícula _____, abaixo assinado, concordo em participar do estudo *“Triagem para Hepatite B em doadores de sangue no estado do Amazonas”* como sujeito. Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pela pesquisadora Rosa Cristina Caldas Belota sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade (ou interrupção de meu acompanhamento/ assistência/tratamento, se for o caso).

Manaus, _____ de _____ de _____.

Assinatura do participante



Assinatura Dactiloscópica

Rosa Cristina Caldas Belota

Pesquisadora responsável

9.3 Anexo III – Termo de Compromisso de Utilização de Dados (TCUD)

TERMO DE COMPROMISSO DE UTILIZAÇÃO DE DADOS (TCUD)

Em razão de não ter podido obter o consentimento do participante da pesquisa por não localizá-lo via telefone, nós abaixo assinados, pesquisadores envolvidos no projeto intitulado "Triagem para Hepatite B em doadores de sangue no Estado do Amazonas", nos comprometemos a manter a confidencialidade sobre os dados coletados nos bancos de dados do Laboratório de Virologia da Fundação de Medicina Tropical dos candidatos à doação de sangue que foram atendidos na instituição mencionada para investigação diagnóstica para hepatite B e Delta, bem como a privacidade de seus conteúdos, como preconizam os Documentos Internacionais e a Resolução CNS nº 466/2012.

Informamos que os dados a serem coletados dizem respeito a carga viral para hepatite B e delta da referida amostra ocorridos no período de janeiro de 2015 a dezembro de 2018 na Fundação de Medicina Tropical "Dr. Heitor de Vieira Dourado".

Manaus, 10 de Abril de 2019

ROSA CRISTINA CALDAS BELOTA

R.G: 1606218-3

SÉRGIO ROBERTO LOPES ALBUQUERQUE

R.G: