

## O TESTE DE AMPLIFICAÇÃO DE ÁCIDOS NUCLÉICOS (NAT) E AS DEMAIS ESTRATÉGIAS PARA DETECÇÃO DOS VÍRUS HIV-1 E HCV NA TRIAGEM DE SANGUE DOADO

### Resumo

O teste de amplificação de ácidos nucleicos (NAT) é uma tecnologia desenvolvida para a detecção do RNA e DNA de agentes infecciosos virais, tais como o vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1) e da hepatite C (HCV), em doadores de sangue destinado à transfusão.

Até o surgimento dos testes NAT, eram exclusivamente utilizados na triagem da infecção pelo HIV e HCV em doadores de sangue testes de detecção de anticorpos e/ou antígenos virais por método imunoenzimático, os testes ELISA.

Os testes NAT foram implantados com o propósito de identificar doadores com níveis de anticorpos indetectáveis pelos exames sorológicos convencionais.

Outras alternativas foram propostas, como os testes de detecção de antígeno viral p24 do HIV-1 e do nucleocapsídeo do HCV, agregadas à detecção de anticorpos.

Tendo em vista a importância de se comparar as diferentes estratégias de triagem em relação aos testes NAT e a ausência de estudos publicados sobre o tema, em especial para a realidade brasileira, são apresentadas no presente Boletim algumas estimativas de redução do risco residual de transmissão dos vírus HIV-1 e HCV pelo sangue. Para estas estimativas, foram utilizadas taxas regionais de incidência em doadores de sangue, e os períodos de janela publicados na literatura.

Há um número limitado de estudos científicos visando à determinação do período de janela do HIV e HCV, utilizando testes imunológicos e moleculares. Os dados mais confiáveis, obtidos em estudos de coorte prospectiva, se baseiam em um número muito reduzido de indivíduos.

Em virtude da amplitude do risco residual estimado para as estratégias de triagem aqui consideradas, não se pode afirmar que exista diferença significativa entre as estimativas.

É importante destacar que além das estratégias de triagem do sangue doado, como os testes NAT, outras intervenções que visem aumentar a segurança transfusional podem ter, eventualmente, um impacto maior na redução do risco residual do que a implantação de tecnologias que objetivam estreitar a janela imunológica. Dentre tais intervenções, encontram-se: o aprimoramento da seleção dos doadores, o desestímulo à doação motivada pelo acesso aos testes sorológicos, a melhoria dos sistemas de informação e a avaliação dos incidentes relacionados ao uso de hemocomponentes.

### Tecnologia

A tecnologia de amplificação de ácidos nucleicos (NAT) é constituída de testes *in vitro* qualitativos para detecção direta do RNA e DNA de agentes infecciosos. No contexto da triagem de doadores de sangue total e de seus derivados para transfusão, diferentes testes foram desenvolvidos para a detecção do RNA ou DNA dos vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1), da hepatite C (HCV) e da hepatite B (HBV)<sup>1</sup>. Neste Boletim, os testes se referem à detecção do RNA do HIV-1 e do HCV. Os vários métodos NAT são constituídos basicamente por três etapas: preparação da amostra de sangue, incluindo a extração do ácido nucleico viral e sua purificação ou captura; amplificação do RNA ou do DNA complementar (cDNA) alvo e detecção do produto amplificado.

A amplificação do RNA ou do cDNA alvo pode ser feita por vários métodos, no entanto, os sistemas exclusivos para a triagem de sangue doado que utilizam a tecnologia NAT, aprovados pela ANVISA para HIV-1 e HCV, e comercializados atualmente no Brasil, utilizam métodos de amplificação baseados na Reação em Cadeia da Polimerase (PCR)<sup>2</sup> ou na Amplificação Mediada por Transcrição (TMA). Estes sistemas servem-se de equipamentos semi-automáticos para processamento dos *mini-pools* de amostras, extração e amplificação. O sistema TMA<sup>3</sup> emprega um único kit que permite a detecção simultânea (multiplex) do RNA do

HCV e do HIV-1<sup>4</sup>. O sistema PCR utiliza dois kits para a detecção em separado do RNA do HCV ou do HIV-1<sup>5,6</sup>. Os sistemas podem ser utilizados em protocolos de *mini-pools* de 16 a 24 amostras de doadores de sangue (NAT MP), mas também podem ser utilizados em protocolos de amostras individuais (NAT ID).

## ■ Prevalência e incidência da infecção pelos vírus HIV-1 e HCV em doadores de sangue no Brasil

No Hemocentro de São Paulo, foi verificada uma prevalência da infecção pelo HIV-1 em doadores de sangue de 0,17%, no período de 1995 a 2001<sup>7</sup>, e uma incidência de 25,9 (IC 95%: 18,2 - 36,1) por 100.000 pessoas-ano<sup>8</sup> em doadores de repetição, e de 26,9 (IC 95%: 18,9 - 34,9) por 100.000 pessoas-ano em doadores de primeira vez<sup>7</sup>.

Para a infecção pelo HCV em doadores de sangue, há uma importante variação da prevalência relatada pelos estudos brasileiros, de 0,34%<sup>9</sup> a 1,2%<sup>10</sup>. No Hemocentro de Santa Catarina, verificou-se uma incidência de 51 (IC 95%: 23 - 99) por 100.000 pessoas-ano, no período de 1997 a 1999<sup>11</sup>.

## ■ Opções para detecção do HCV e HIV na triagem do sangue doado no Brasil

O teste ELISA (*Enzyme-linked immunosorbent assay*) é o mais utilizado na triagem sorológica da infecção pelo HIV e HCV. Até o momento foram desenvolvidas três gerações de ELISA para a detecção dos anticorpos anti-HCV<sup>12</sup> e quatro gerações para a detecção dos anticorpos anti-HIV<sup>13</sup>. Os testes ELISA de 3ª geração são amplamente usados nas unidades hemoterápicas, tendo substituído os testes ELISA de 1ª e 2ª geração. Há um número limitado de estudos prospectivos com vistas à determinação da duração do período de janela imunológica (tempo decorrido entre a infecção e a soroconversão) para os testes sorológicos de todas as gerações. O Consenso Canadense sobre o período de janela do HIV considera que a maioria dos indivíduos infectados desenvolve anticorpos detectáveis em 14 a 56 dias, e que 97% ou mais apresentam anticorpos em até 90 dias<sup>14</sup>. Em relação ao HCV, Schreiber *et al.*<sup>15</sup> relatam um período de janela para os testes ELISA de 2ª geração de 54 a 192 dias. Por sua vez, os testes ELISA de 3ª geração para HCV promovem uma redução de 17 dias em comparação aos testes de 2ª geração<sup>16</sup>.

Os testes ELISA de 3ª geração para anti-HIV e anti-HCV, atualmente disponíveis no mercado, têm uma alta sensibilidade para detectar indivíduos infectados que realizaram a soroconversão completa<sup>17,18</sup>. A especificidade dos testes também é alta, contudo, como a prevalência da infecção

pelo HIV e pelo HCV em doadores de sangue é baixa, o valor preditivo positivo é reduzido<sup>19</sup>.

Diante do alto impacto econômico e logístico da implantação dos testes NAT, especialmente para os países em desenvolvimento, alternativas para a triagem de doadores de sangue foram criadas. Dentre estas se destacam os testes de detecção de antígeno viral (p24 do HIV-1 e do nucleocapsídeo do HCV), que podem ser combinados ou não à detecção de anticorpos anti-HIV e anti-HCV.

Os testes ELISA de detecção simultânea de antígeno p24 e anticorpos anti-HIV (em um formato de 3ª geração) são denominados testes ELISA de 4ª geração<sup>13</sup>. Weber *et al.*<sup>20</sup>, em um estudo multicêntrico, verificaram uma redução de 3,6 a 5,7 dias no período de janela imunológica de um teste ELISA de 4ª geração, em comparação com ELISA de 3ª geração. Em uma estratégia de testes em separado (anticorpos anti-HIV por ELISA de 3ª geração e antígeno p24 do HIV-1), Busch *et al.*<sup>21</sup> verificaram uma redução do período de janela de 6,1 dias em relação aos testes ELISA de 3ª geração.

Os testes para detecção simultânea do antígeno do nucleocapsídeo do HCV e dos anticorpos anti-HCV permitem uma redução do período de janela de 26,8 dias em média (variando de 0 a 72 dias), comparativamente aos testes ELISA de 3ª geração<sup>16</sup>. Por sua vez, os testes em separado (antígeno do nucleocapsídeo do HCV e anticorpos anti-HCV) alcançam uma redução do período de janela de 61 dias (IC 95%: 54 a 64 dias)<sup>22</sup>.

## ■ Evidências quanto à efetividade dos testes NAT e das estratégias alternativas

A maioria das estratégias de triagem de doadores de sangue implantadas em diversos países desenvolvidos são constituídas pela combinação dos testes NAT com os testes ELISA de 3ª geração para HIV e HCV. Estas estratégias são adotadas tendo em vista a necessidade da detecção de doadores infectados com carga viral indetectável, que representariam um risco adicional de transmissão viral<sup>23</sup>.

Considera-se como efetividade observada dos testes NAT a detecção de amostras de doadores de sangue verdadeiramente positivas nos testes NAT e negativas nos testes sorológicos convencionais<sup>24</sup>.

A efetividade observada dos testes NAT em alguns países desenvolvidos que implantaram esta tecnologia pode ser vista na Tabela 1.

No Brasil não há estudos em larga escala de avaliação

**Tabela 1.** Efetividade observada dos testes NAT para HCV e HIV-1 na triagem de doadores de sangue

País	HCV			HIV		
	Benefício observado*		N observado¶	Benefício observado		N observado¶¶
	Por milhão	Doações testadas		Por milhão	Doações testadas	
EUA <sup>24</sup>	4,28	39.721.404	170	0,32	37.164.054	12
Canadá <sup>29,32</sup>	0,45	4.470.000	2	0,31	3.200.000	1
Austrália <sup>1</sup>	2,55	3.527.902	9	0,00	3.527.902	1
Alemanha <sup>33</sup>	0,68	23.702.392	16	0,28	21.695.596	6
Espanha <sup>34</sup>	2,37	3.374.807	8		Não implantado	
França <sup>35</sup>	0,65	6.140.000	4	0,33	6.140.000	2
Itália <sup>36</sup>	3,08	3.894.894	12	1,80	2.186.468	4
Reino Unido <sup>30,37</sup>	0,70	11.353.187	8	1,30	771.059§	1
Suíça <sup>38</sup>	0,49	2.030.000	1	0,00	765.000	0
Europa, dados agregados <sup>1</sup>	0,93	58.386.629	54	0,37	35.402.857	13

\*Benefício observado é a detecção de doações de sangue verdadeiramente positivas para o RNA do HIV-1 e/ ou do HCV e negativas nos testes sorológicos para HIV-1 e/ou HCV (positividade exclusiva dos testes NAT).

¶Doações com resultado de anti-HCV negativo, teor de alanina aminotransferase (ALT) aumentado e NAT positivo, foram consideradas como benefício (observado) do teste NAT.

¶¶Doações com resultado de anti-HIV negativo, ensaio de antígeno p24 positivo e NAT positivo, foram consideradas como benefício (observado) do teste NAT.

§ Dados para HIV no Reino Unido referentes exclusivamente à Escócia e Irlanda do Norte 30.

da efetividade dos testes NAT para HIV-1 e HCV, como também inexistem estimativas nacionais de risco residual de transmissão destas infecções virais por doações no período de janela imunológica. Desta forma, no presente Boletim, optou-se por estimar a efetividade de quatro diferentes estratégias de triagem de HIV-1 e HCV em doadores de sangue, com base no método de estimativa de risco de Schreiber *et al.*<sup>15</sup>. Esta metodologia, amplamente utilizada, estima o risco residual (RRes) de transmissão de doenças infecciosas por transfusão de sangue, isto é, o risco de doação no período de janela imunológica, por doadores que ainda não soroconverteram. O RRes é calculado para cada vírus como o produto da taxa de incidência ajustada por pessoas-ano pela duração da janela imunológica, expressa como uma fração de um ano, como apresentado a seguir:

$$RRes = [(Taxa de Incidência \times Duração da Janela) / 365] \times 10,$$

onde:  
 RRes = Risco Residual por 1.000.000 de doações,  
 Taxa de Incidência expressa por 100.000 pessoas-ano,  
 Duração da Janela expressa em dias

As taxas de incidência utilizadas e a duração dos períodos de janela para as diferentes estratégias de triagem foram descritas acima, com exceção dos testes NAT. Para estes testes, adotou-se uma redução de 10,7 dias<sup>21</sup>, para o HIV, em comparação ao ELISA de 3ª geração, e de 1 a 2 dias<sup>25</sup>, para o HCV, em comparação ao ELISA de 3ª geração combinado

ao teste de antígeno do nucleocapsídeo viral. A efetividade esperada das diferentes estratégias de triagem foi avaliada pela redução do RRes e do número estimado de doações de sangue contaminadas não detectadas (Tabela 2).

Quanto à infecção pelo HIV, observa-se que as estimativas de amplitude do risco residual para as quatro estratégias não se mostram suficientemente distantes para discriminá-las entre si.

No que diz respeito à infecção pelo HCV, comparando a estimativa de amplitude do risco residual do teste NAT ID + ELISA 3ª geração com aquela da estratégia de testes em separado para anticorpos e antígeno, verifica-se equivalente redução do risco residual destas duas amplitudes frente às demais estratégias. Isto sugere um melhor desempenho destas duas estratégias na detecção de doações contaminadas.

## ■ Informações econômicas

### • Estudos de custo-efetividade

Até a presente data, inexistem estudos publicados de custo-efetividade dos testes NAT no contexto nacional. Foram identificados dois estudos norte-americanos publicados de custo-efetividade<sup>26,27</sup>. Ambos objetivaram medir o custo-efetividade da introdução do NAT no protocolo de triagem de sangue doado, definido pela *Food and Drug Administration* (FDA), nos

**Tabela 2.** Risco residual e estimativa de doações de sangue contaminadas não detectadas correspondentes a quatro diferentes estratégias de triagem de HIV e HCV em doadores de sangue para o Brasil

	HIV				HCV	
	Anticorpos (ELISA de 3ª geração)	Anticorpos + Antígeno p24	Anticorpos (ELISA de 3ª geração) + NAT ID	Anticorpos (ELISA de 3ª geração)	Anticorpos + Antígeno do Nucleocapsídeo Viral	Anticorpos (ELISA de 3ª geração) + NAT ID
	Testes de detecção simultânea (ELISA de 4ª geração)	Testes em separado (Anticorpos por ELISA de 3ª geração + Antígeno p24)		Testes de detecção simultânea	Testes em separado (Anticorpos por ELISA de 3ª geração + Antígeno do Nucleocapsídeo Viral)	
Janela imunológica ou fase de eclipse (dias)	14 - 90 <sup>14</sup>	8,3 - 86,4 <sup>20</sup>	7,9 - 83,9 <sup>21</sup>	3,3 - 79,3 <sup>21</sup>	10,2 - 148,2 <sup>40</sup>	6,1 - 113 <sup>25</sup>
Risco Residual (por 1.000.000 doações) §	9,9 - 63,9	5,9 - 61,3	2,3 - 56,3	51,7 - 244,5	14,3 - 207,1	8,5 - 157,9
Estimativa do número de doações de sangue contaminadas não detectadas no ano de 2002*	30 - 194	18 - 186	7 - 171	157 - 742	43 - 629	26 - 479

§ Foram consideradas, para o HIV, a taxa de incidência de 25,9 (IC 95%: 18,2 - 36,1) por 100.000 pessoas-ano 8, e para o HCV, a taxa de incidência de 51 (IC 95%: 23 - 99) por 100.000 pessoas-ano<sup>11</sup>.

\*A estimativa do número de doações de sangue contaminadas não detectadas pelas diferentes estratégias de triagem, levou em conta o número de doações de sangue no ano de 2002 no Brasil, 3.035,748<sup>39</sup>.

**Tabela 3.** Resultados dos Estudos de Custo-efetividade dos Testes NAT

Estudo	Parâmetros				Resultados				
	Componentes Transfundidos	Idade Receptor	Tamanho Mini-pool	Custo NAT ID (por doação)	Custo NAT MP (por doação)	Taxa Desconto	Custo de implantação do NAT	Infecções Evitadas HIV, HCV e HBV	Custo-Efetividade
Jackson et al. <sup>26</sup>	1,5	60	Váriou de 16 a 24	US\$ 30,00	US\$ 15,00	3%a.a	US\$ 155 a 558 milhões	7, 58 e 37	US\$ 4,7 a 11,2 milhões/QALY
Marshall et al. <sup>27</sup>	1,45	Estratificada (27, 54 e 76)	16	US\$ 21,00	US\$ 14,00	3%a.a	US\$ 154 a 252 milhões	11, 132 e 78	US\$ 1,5 a 7,3 milhões/QALY

EUA. Os dados utilizados em ambos os estudos, bem como seus respectivos resultados, estão descritos na Tabela 3.

Apesar dos dois estudos possuírem metodologias, hipóteses e fontes diferentes, ambos concluíram que o teste NAT não é custo-efetivo quando comparado com os patamares de referência de US\$ 50.000 e US\$ 100.000/QALY, que são freqüentemente citados na literatura. Segundo Jackson *et al.*<sup>26</sup>, para se atingir um nível de custo-efetividade de US\$ 50.000/QALY, os custos de implantação dos testes NAT deveriam ser reduzidos para níveis abaixo de US\$ 1/doação. Ambas as análises apontaram o custo do teste como o fator de maior contribuição para o resultado final.

É importante destacar que os estudos apresentados no presente Boletim foram elaborados a partir de dados coletados nos EUA e são referentes à população americana. Como a referida tecnologia de triagem de doadores de sangue está na sua fase inicial de implantação no Brasil, seria oportuna, do ponto de vista da avaliação econômica, a realização de estudos de custo-efetividade com o NAT no País.

## ■ Considerações sobre a implantação dos testes NAT na hemorrede brasileira

A implantação dos testes NAT na triagem de doadores de sangue estabelece uma série de imperativos às unidades de hemoterapia que não se restringem aos custos de aquisição dos kits comerciais.

Em razão das técnicas de biologia molecular serem distintas das metodologias imunológicas atualmente implantadas, os testes NAT impõem uma reestruturação física e organizacional dos laboratórios das unidades hemoterápicas. Os testes requerem a aquisição de equipamentos, treinamento e capacitação dos profissionais envolvidos na sua execução.

É importante destacar ainda outro aspecto que implicará em mudanças na rotina de triagem realizada atualmente: os testes NAT disponíveis comercialmente requerem mais de 12 horas de execução, o que representa um ônus para a triagem do sangue doado e atraso na liberação das bolsas de sangue<sup>28</sup>. Sendo assim, a realização dos testes NAT demandaria laboratórios capacitados e estruturados como unidades hemoterápicas de referência, implicando em mudança na logística de transporte das amostras de sangue dos hemocentros para os laboratórios de referência, em tempo e condições adequadas.

Os motivos expostos acima dificultam a estimativa do impacto econômico da implantação dos testes NAT no SUS. Acrescenta-se o fato de não ter sido definido o algoritmo da triagem do sangue com os testes NAT, nem os valores que

seriam cobrados ao SUS pelos kits comerciais que detectam HIV-1 e HCV, em separado ou simultaneamente.

Em razão da impossibilidade de serem calculados os custos da implantação dos testes NAT no SUS, é apresentada a seguir uma estimativa de gastos relativos apenas aos testes para o total de doações de um ano. Foi adotado o preço médio de U\$30,00/doação (tanto para o teste NAT ID como para o teste NAT MP), pagos pelos bancos de sangue privados às empresas fornecedoras dos kits (dados da Associação Brasileira de Bancos de Sangue), e o número de doações constantes no DATASUS para o ano de 2002 (3.035.748). Desta forma, estimou-se um gasto com os testes NAT ID ou NAT MP para HIV-1 e HCV, de cerca de R\$ 172 milhões/ano, utilizando uma taxa de câmbio de R\$ 1,89/dólar.

Além dos custos com a implantação dos testes NAT, outra estimativa feita no presente Boletim foi relacionada aos custos por contaminações evitadas. Nesta estimativa foram considerados: os resultados apresentados na Tabela 2 referentes às contaminações evitadas por HIV e HCV pela utilização do teste ELISA de 3ª geração + testes NAT ID em relação ao teste ELISA de 3ª geração, isoladamente; o número de doações de sangue no Brasil, no ano de 2002, (3.035.748) e o preço médio para o teste NAT de U\$30,00/doação (conforme descrito anteriormente).

A estimativa do número de doações de sangue contaminadas por HIV não detectadas no ano de 2002 para o teste ELISA de 3ª geração + testes NAT ID, constante na Tabela 2, apresenta um intervalo de 7 a 171 doações. No cenário mais favorável a esta estratégia de triagem, para a detecção do HIV, 7 doações de sangue contaminadas não seriam detectadas. A estimativa do número de contaminações evitadas por esta estratégia, em relação ao teste ELISA de 3ª geração, isoladamente, pode ser obtida pela diferença (30 - 7 = 23), também considerando o melhor cenário para o teste ELISA isoladamente, quando 30 doações contaminadas por HIV não seriam detectadas. Desta forma, espera-se que o número de doações contaminadas detectadas a mais com a introdução do NAT varie de 0 a 23/ano. Adotando este mesmo raciocínio para o HCV, o número estimado de contaminações evitadas pode variar de 0 a 131/ano.

Considerando que uma bolsa de sangue pode contaminar até 1,5 receptores, com a introdução do NAT, espera-se evitar entre 0 e 35 contaminações por HIV-1/ano no Brasil. Para o HCV, este número pode variar entre 0 e 197.

Para a estimativa do custo por contaminação evitada, utilizou-se inicialmente como referência os valores de QALY ganhos por contaminações evitadas, publicados no estudo realizado por Jackson *et al.*<sup>6</sup>. Neste estudo o número de QALYs ganhos por contaminação evitada de HIV é igual a

7,11 e o número de QALYs ganhos por contaminação evitada de HCV é igual a 0,61. A partir destes dados estimou-se um custo com os testes NAT/QALY/ano de R\$ 475.337. Os custos por contaminações evitadas foram estimados em R\$ 3.368.105 para o HIV e em R\$ 289.545 para o HCV, conforme detalhes apresentados no link: Metodologia.

## Discussão e Conclusão

As altas taxas de incidência de infecção pelo HIV e pelo HCV entre os doadores de sangue no Brasil são responsáveis pelo elevado risco residual estimado. Este fato projeta um número de doações de sangue contaminadas, não detectadas pelas várias estratégias de triagem, bem superior àquele estimado para diversos países do mundo desenvolvido<sup>1</sup>. Barreto *et al.*<sup>7</sup>, comparando a situação do Brasil com a dos EUA, que têm aproximadamente a mesma prevalência da infecção pelo HIV na população geral, mas uma incidência de infecção entre doadores de sangue muito inferior à brasileira, afirmam que a principal causa das diferenças observadas é a dificuldade de acesso aos testes sorológicos para infecções virais, motivando a doação pela disponibilidade destes testes.

A universalidade de acesso aos serviços de saúde, incluindo o acesso aos testes para detecção viral e a implantação de medidas que visam melhorar a captação de doadores, do ponto de vista qualitativo, têm um impacto significativo sobre as taxas de incidência de infecções virais entre doadores de sangue<sup>29</sup>. A busca de um perfil mais qualificado de doadores (voluntários, espontâneos, habituais, que atendem os critérios de seleção, sem motivação subjacente), o aumento da conscientização dos mesmos através da rede de ensino e da mídia e o aprimoramento da triagem clínica tiveram, no Canadá<sup>29</sup> e em parte do Reino Unido (Escócia, Irlanda do Norte)<sup>30</sup>, um impacto no sistema que neutralizou o benefício dos testes NAT. Em contraste, nos EUA, onde o acesso aos serviços de saúde não é universal, os testes NAT para o HCV apresentaram um significativo benefício observado, o mais alto entre os países industrializados (Tabela 1). Contudo, a prevalência da infecção pelo HIV e pelo HCV na população geral é um fator que deve sempre ser levado em conta. De acordo com relatório da OMS, a prevalência de HIV/AIDS no Reino Unido é um terço da prevalência nos EUA, e no Canadá é metade<sup>31</sup>.

Em conclusão, reconhece-se a necessidade da implantação de novas estratégias de triagem para redução do risco residual das infecções pelo HIV-1 e pelo HCV por doações contaminadas no Brasil. Entretanto, tendo em vista as estimativas apresentadas na Tabela 2 e a impossibilidade de se diferenciar a redução do risco residual estimada para os testes NAT em relação às outras estratégias consideradas e diante do alto impacto econômico que a implementação dos testes NAT, atualmente comercializados no Brasil, poderá representar, a

adoção de estratégias de triagem alternativas, como aquelas citadas no presente Boletim, deve ser considerada.

Além disso, a realização de estudos adicionais, de âmbito nacional, é fundamental para se analisar o impacto das estratégias de qualificação do doador frente às abordagens imunológicas (testes de detecção de antígenos) ou moleculares para a redução do risco residual das infecções pelo HIV-1 e pelo HCV por doações contaminadas no País.

## Referências

1. Coste J, Reesink HW, Engelfriet CP, Laperche S, Brown S, Busch MP, Cuijpers HT, Elgin R, Ekeremo B, Epstein JS, Flesland O, Heier HE, Henn G, Hernandez JM, Hewlett IK, Hyland C, Keller AJ, Krusius T, Levicnik-Stežina S, Levy G, Lin CK, Margaritis AR, Muylle L, Niederhauser C, Pastila S, Pillonel J, Pineau J, van der Poel CL, Politis C, Roth WK, Sauleta S, Seed CR, Sondag-Thull D, Stramer SL, Strong M, Vamvakas EC, Velati C, Vesga MA, Zanetti A. Implementation of donor screening for infectious agents transmitted by blood by nucleic acid technology: update to 2003. *Vox Sang* 88:289-303, 2005.
2. Myers TW, Gelfand DH. Reverse transcription and DNA amplification by a *Thermus thermophilus* DNA polymerase. *Biochemistry*. 30:7661-6, 1991.
3. Kacian DL; Fultz TJ. Nucleic acid sequence amplification methods. U.S. Patent 5,399,491. Disponível em: <<http://patft.uspto.gov/netacgi/nph-Parser?Sect1=PTO1&Sect2=HITOFF&d=PALL&p=1&u=%2Fnetacgi/nph-PTO%2Fsrchnum.htm&r=1&f=G&l=50&s1=5,399,491.PN.&OS=PN/5,399,491&RS=PN/5,399,491>>. Acesso em: 02 out. 2006.
4. U.S. Food and Drug Administration. Product Approval Information - Licensing Action. Procleix<sup>®</sup> HIV-1/HCV Assay. Disponível em: <<http://www.fda.gov/cber/label/hivhcvgen060404LB.pdf>>. Acesso em: 01 out. 2006.
5. U.S. Food and Drug Administration. Product Approval Information, Summary of Basis for Approval, COBAS AmpliScreen HIV-1 Test, v1.5. Disponível em: <<http://www.fda.gov/Cber/sba/hiv1roc122002S.htm>>. Acesso em: 03 out. 2006.
6. U.S. Food and Drug Administration. COBAS AmpliScreen HCV Test, v2.0 - Summary of Basis for Approval. Disponível em: <<http://www.fda.gov/cber/sba/cobaroc120302S.pdf>>. Acesso em: 03 out. 2006.
7. Barreto CC, Sabino EC, Goncalves TT, Laycock ME, Pappalardo BL, Salles NA, Wright DJ, Chamone DF, Busch MP. Prevalence, incidence, and residual risk of human immunodeficiency virus among community and replacement first-time blood donors in Sao Paulo, Brazil. *Transfusion* 45:1709-14, 2005.

8. Sabino EC, Salles N, Saez-Alquezar A, Ribeiro-dos-Santos G, Chamone DF, Busch MP. Estimated risk of transfusion-transmitted HIV infection in Sao Paulo, Brazil. *Transfusion* 39:1152-3, 1999.
9. Rosini N, Mousse D, Spada C, Treitinger A. Seroprevalence of HbsAg, Anti-HBc and anti-HCV in Southern Brazil, 1999-2001. *Braz J Infect Dis* 7:262-7, 2003.
10. Valente VB, Covas DT, Passos AD. Marcadores sorológicos das hepatites B e C em doadores de sangue do Hemocentro de Ribeirão Preto, SP. *Rev Soc Bras Med Trop* 38:488-92, 2005.
11. Kupek EJ. Residual transfusion risk for hepatitis B and C in southern Brazil, 1991-99. *J Viral Hepat* 8:78-82, 2001.
12. Brandão AB, Fuchs SC, Silva MA, Emer LF. Diagnóstico da hepatite C na prática médica: revisão da literatura. *Rev Panam Salud Publica* 9:161-8, 2001.
13. Ly TD, Martin L, Daghfal D, Sandridge A, West D, Bristow R, Chalouas L, Qiu X, Lou SC, Hunt JC, Schochetman G, Devare SG. Seven human immunodeficiency virus (HIV) antigen-antibody combination assays: evaluation of HIV seroconversion sensitivity and subtype detection. *J Clin Microbiol* 39:3122-8, 2001.
14. Canadá. National HIV Epidemiology and Laboratory Consensus Meeting. Consensus statement regarding the HIV "window period". *Can Commun Dis Rep* 21:213-5, 1995.
15. Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, Korelitz JJ. The risk of transfusion-transmitted viral infections. The Retrovirus Epidemiology Donor Study. *N Engl J Med* 334:1685-90, 1996.
16. Tobler LH, Stramer SL, Lee SR, Masecar BL, Peterson JE, Davis EA, Andrews WE, Brodsky JP, Kleinman SH, Phelps BH, Busch MP. Impact of HCV 3.0 EIA relative to HCV 2.0 EIA on blood-donor screening. *Transfusion* 43:1452-9, 2003.
17. Constantine NT, van der Groen G, Belsey EM, Tamashiro H. Sensitivity of HIV-antibody assays determined by seroconversion panels. *AIDS* 8:1715-20, 1994.
18. Gretch DR. Diagnostic tests for hepatitis C. *Hepatology* 26(Suppl 1):43S-47S, 1997.
19. Jackson JB, Balfour HH Jr. Practical diagnostic testing for human immunodeficiency virus. *Clin Microbiol Rev* 1:124-38, 1988.
20. Weber B, Gurtler L, Thorstensson R, Michl U, Muhlbacher A, Burgisser P, Villaescusa R, Eiras A, Gabriel C, Stekel H, Tanprasert S, Oota S, Silvestre MJ, Marques C, Ladeira M, Rabenau H, Berger A, Schmitt U, Melchior W. Multicenter evaluation of a new automated fourth-generation human immunodeficiency virus screening assay with a sensitive antigen detection module and high specificity. *J Clin Microbiol* 40:1938-46, 2002.
21. Busch MP, Lee LL, Satten GA, Henrard DR, Farzadegan H, Nelson KE, Read S, Dodd RY, Petersen LR. Time course of detection of viral and serologic markers preceding human immunodeficiency virus type 1 seroconversion: implications for screening of blood and tissue donors. *Transfusion* 35:91-7, 1995.
22. Beer N, Shinar E, Novack L, Safi J, Soliman H, Yaari A, Goldman-Levi R, Yahalom V, Bolotin A, Sarov B. Accuracy of hepatitis C virus core antigen testing in pools among seroconverters. *Transfusion* 46:1822-8, 2006.
23. Strasfeld L, Lo Y, Netski D, Thomas DL, Klein RS. The association of hepatitis C prevalence, activity, and genotype with HIV infection in a cohort of New York City drug users. *J Acquir Immune Defic Syndr* 33:356-64, 2003.
24. Stramer SL, Glynn SA, Kleinman SH, Strong DM, Caglioti S, Wright DJ, Dodd RY, Busch MP; National Heart, Lung, and Blood Institute Nucleic Acid Test Study Group. Detection of HIV-1 and HCV infections among antibody-negative blood donors by nucleic acid-amplification testing. *N Engl J Med* 351:760-8, 2004.
25. Laperche S, Le Marrec N, Girault A, Bouchardeau F, Servant-Delmas A, Maniez-Montreuil M, Gallian P, Levayer T, Morel P, Simon N. Simultaneous detection of hepatitis C virus (HCV) core antigen and anti-HCV antibodies improves the early detection of HCV infection. *J Clin Microbiol* 43:3877-83, 2005.
26. Jackson BR, Busch MP, Stramer SL, AuBuchon JP. The cost-effectiveness of NAT for HIV, HCV, and HBV in whole-blood donations. *Transfusion* 43:721-9, 2003.
27. Marshall DA, Kleinman SH, Wong JB, AuBuchon JP, Grima DT, Kulin NA, Weinstein MC. Cost-effectiveness of nucleic acid test screening of volunteer blood donations for hepatitis B, hepatitis C and human immunodeficiency virus in the United States. *Vox Sang* 86:28-40, 2004.
28. Assal A, Coste J, Barlet V, Laperche S, Cornillot C, Smilovici W, Pillonel J, Andreu G. Application de la biologie moléculaire à la sécurité virale transfusionnelle: le dépistage génomique viral. *Transfus Clin Biol* 10:217-26, 2003.
29. O'Brien SF, Fan W, Scalia V, Goldman M, Fearon MA, Vamvakas EC. Detection of hepatitis C virus and human immunodeficiency virus-1 antibody-negative donations: Canadian Blood Services' experience with nucleic acid testing. *Vox Sang* 90:204, 2006.
30. Jarvis LM, Dow BC, Cleland A, Davidson F, Lycett C, Morris K, Webb B, Jordan A, Petrik J. Detection of HCV and HIV-1 antibody negative infections in Scottish and Northern Ireland blood donations by nucleic acid amplification testing. *Vox Sang* 89:128-34, 2005.
31. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). 2006 report on the global AIDS epidemic. Geneva, Switzerland: UNAIDS; 2006. Disponível em: [http://www.unaids.org/en/hiv\\_data/2006globalreport/default.asp](http://www.unaids.org/en/hiv_data/2006globalreport/default.asp); Acesso em 17jan07.

32. Chiavetta JA, Escobar M, Newman A, He Y, Driezen P, Deeks S, Hone DE, O'Brien SF, Sher G. Incidence and estimated rates of residual risk for HIV, hepatitis C, hepatitis B and human T-cell lymphotropic viruses in blood donors in Canada, 1990-2000. *CMAJ* 169:767-73, 2003.
33. Offergeld R, Faensen D, Ritter S, Hamouda O. Human immunodeficiency virus, hepatitis C and hepatitis B infections among blood donors in Germany 2000-2002: risk of virus transmission and the impact of nucleic acid amplification testing. *Euro Surveill* 10:8-11, 2005.
34. Alvarez do Barrio M, Gonzalez Diez R, Hernandez Sanchez JM, Oyonarte Gomez S. Residual risk of transfusion-transmitted viral infections in Spain, 1997-2002, and impact of nucleic acid testing. *Euro Surveill* 10:20-2, 2005.
35. Pillonel J, Laperche S; Etablissement Français du sang. Trends in risk of transfusion-transmitted viral infections (HIV, HCV, HBV) in France between 1992 and 2003 and impact of nucleic acid testing (NAT). *Euro Surveill* 10:5-8, 2005.
36. Velati C, Fomiatti L, Baruffi L, Romano L, Zanetti A; Gruppo Italiano per lo Studio delle Malattie Trasmissibili con la Trasfusione. Impact of nucleic acid amplification technology (NAT) in Italy in the three years following implementation (2001-2003). *Euro Surveill* 10:12-4, 2005.
37. Soldan K, Davison K, Dow B. Estimates of the frequency of HBV, HCV, and HIV infectious donations entering the blood supply in the United Kingdom, 1996 to 2003. *Euro Surveill* 10:17-9, 2005.
38. Niederhauser C, Schneider P, Fopp M, Ruefer A, Levy G. Incidence of viral markers and evaluation of the estimated risk in the Swiss blood donor population from 1996 to 2003. *Euro Surveill* 10:14-6, 2005.
39. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Produção da Rede Hemoterápica. Brasil, 2000 a 2002. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/sangue/hemoterapia/relatorios\\_producao/brasil.ppt](http://www.anvisa.gov.br/sangue/hemoterapia/relatorios_producao/brasil.ppt)>. Acesso em: 13 out. 2006.
40. Laperche S, Elghouzzi MH, Morel P, Asso-Bonnet M, Le Marrec N, Girault A, Servant-Delmas A, Bouchardeau F, Deschaseaux M, Piquet Y. Is an assay for simultaneous detection of hepatitis C virus core antigen and antibody a valuable alternative to nucleic acid testing? *Transfusion* 45:1965-72, 2005.

Os dados referentes ao Glossário e à Metodologia para elaboração do Boletim estão apresentados nos links abaixo:

[Glossário](#)

[Metodologia](#)



## Em destaque

A regulamentação da implantação dos testes NAT na Hemorrede brasileira foi iniciada em 2002, por meio de duas Portarias, nº 262, de 5/2/2002 e nº 1407, de 1/8/2002. De forma geral, essas duas Portarias estabeleceram os critérios para inclusão dos testes NAT na Hemorrede brasileira, pública ou privada.

Posteriormente às discussões realizadas pelo grupo técnico assessor do NAT, sob coordenação da Gerência - Geral de Sangue, Outros Tecidos, Células e Órgãos (GGSTO) da ANVISA e às análises por representantes da SAS, SAA/SE, DES/SCTIE e CONJUR – foi publicada a Portaria Ministerial nº. 79/MS de 31/01/2003, que determinou a implantação gradativa dos testes NAT na Hemorrede.

Entretanto, devido ao alto custo da implantação desta nova tecnologia, a ANVISA, em junho de 2003, verificou junto a Bio-Manguinhos/Fiocruz a possibilidade de desenvolvimento da tecnologia NAT nacional. A Portaria nº. 112/MS, de 30/01/2004, determinou a implantação gradativa dos testes NAT, devendo a primeira etapa se dar em número restrito de serviços de hemoterapia públicos.

Dando prosseguimento às ações desenvolvidas pela ANVISA, em 2004, a Coordenação da Política Nacional de Sangue e Hemoderivados (CPNSHD)/DAE/SAS/MS estabeleceu um convênio com a Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) para o desenvolvimento da metodologia NAT nacional. O projeto, que conta também com o financiamento do Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT) do Ministério da Saúde, está sendo desenvolvido pelas equipes técnicas de Bio-Manguinhos (Fiocruz), da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) e do Instituto de Biologia Molecular do Paraná (IBMP), com a colaboração da ANVISA.

É importante destacar os benefícios que o projeto NAT nacional poderá trazer para o País, dentre os quais o avanço tecnológico, principalmente na área de biologia molecular e desenvolvimento de produto, e a possibilidade de significativa redução dos custos de utilização dos testes NAT na Hemorrede brasileira. Outro importante papel do teste NAT, mas que não foi objeto do presente Boletim, é a sua utilização no processo de fracionamento do plasma do sangue doado.

## Cartas

O Núcleo Editorial Executivo do BRATS recebeu carta da empresa Eli Lilly do Brasil referente ao BRATS nº 2 (Alfadrotrecogina para o tratamento de sepsis grave). Tanto a carta quanto a resposta estão disponíveis nos links a seguir:

### Carta da empresa Eli Lilly do Brasil Ltda:

### Resposta à carta

#### Expediente

##### Equipe Técnica

Cintia Maria Gava  
Eduardo Vieira Neto  
Gustavo Cunha Garcia  
Marcus Aurélio Miranda de Araújo  
Saint Clair dos Santos Gomes Jr.

##### Núcleo Editorial Executivo

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA  
Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS  
Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos - SCTIE/MS

##### Conselho Consultivo

Adolfo Rubinstein  
Afrânio Lineu Kritsky  
Carlos José Coelho de Andrade  
Cid Manso de Mello Vianna  
Cláudia Garcia Serpa Osório  
Giacomo Balbinotto Neto  
Hillegonda Maria Dutilh Novaes  
Lenita Wannmacher  
Luis Guilherme Costa Lyra  
Ronir Raggio Luiz

Sebastião Loureiro  
Thais Queluz

Endereço: SEPN Quadra 515, Bloco B, Ed.  
Ômega Brasília-DF CEP 70770-502  
Telefone: (61) 3448-1468  
E-mail: brats@anvisa.gov.br  
www.anvisa.gov.br  
www.ans.gov.br  
www.saude.gov.br/sctie

##### Apoio

Organização Pan-Americana da Saúde - OPAS