UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO

DIVINO JOSÉ OTAVIANO

**Avaliação sorológica para doenças infecciosas transmissíveis por
transfusão em receptores de sangue do Hospital Geral de Palmas -
TO**

RIBEIRÃO PRETO

2015

DIVINO JOSÉ OTAVIANO

**Avaliação sorológica para doenças infecciosas transmissíveis por
transfusão em receptores de sangue do Hospital Geral de Palmas -
TO**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina de Ribeirão Preto da
Universidade de São Paulo, para
obtenção do título de Mestre.

Área de Concentração: Hemoterapia e
Biotecnologia

Orientadora: Profa. Dra. Kelen Cristina
Ribeiro Malmegrim de Farias

(Versão corrigida. A versão original encontra-se disponível tanto na Biblioteca da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, quanto na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP (BDTD))

RIBEIRÃO PRETO

2015

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTES TRABALHOS, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Otaviano, Divino José

Avaliação sorológica para doenças infecciosas transmissíveis por transfusão em receptores de sangue do Hospital Geral de Palmas – TO. Ribeirão Preto-SP, 2015.

70 p. : il. ; 30cm

Dissertação de Mestrado Profissional apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

Área de concentração: Hemoterapia e Biotecnologia

Orientadora: Profa. Dra. Kelen Cristina Ribeiro Malmegrim de Farias

1. Transfusão sanguínea; 2. Doenças infecciosas transmissíveis pelo sangue; 3. Segurança Transfusional; 4. Avaliação sorológica; 5. Receptores de sangue; 5. Hemocomponentes.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Divino José Otaviano

Avaliação sorológica para doenças infecciosas transmissíveis por transfusão em receptores de sangue do Hospital Geral Público de Palmas – TO.

Dissertação apresentada à
Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto da Universidade de
São Paulo para obtenção do título
de Mestre.

Área de Concentração:
Hemoterapia e Biotecnologia

Conceito: Aprovado em 07/04/2015

Banca Examinadora

Prof. Dra. Kelen Cristina Ribeiro Malmegrim de Farias

Instituição: FCFRP- USP Assinatura:

Prof. Dra. Simone Kashima Haddad

Instituição: FUNDHERP Assinatura:

Prof. Dra. Karina Alves de Toledo

Instituição: UNESP - FCL Assinatura:

DEDICATÓRIA

Dedico esta dissertação à minha querida esposa, companheira em todos os momentos dessa árdua jornada e às minhas filhas, por todo carinho e amor dedicados, mesmo com a ausência física durante este período dedicado à confecção desta dissertação.

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Kelen Cristina Ribeiro Malmegrim de Farias, Professora da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, pela orientação.

À Dra. Eugênia M. Amorim Ubiali, Diretora Clínica do Hemocentro do Ribeirão Preto, pela co-orientação.

Ao Prof. Dr. Rodrigo do Tocantins Calado Do Saloma Rodrigues, Coordenador do Programa de Mestrado Profissional em Hemoterapia e Biotecnologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, pela dedicação e atenção dispensada no decorrer do presente trabalho.

Ao Prof. Dr. Dimas Tadeu Covas, Diretor do Hemocentro de Ribeirão Preto, pelo apoio para o desenvolvimento do trabalho.

À Dra. Pollyana Gomes de Souza Pimenta, Diretora de Gestão da Hemorrede do Tocantins, pela presteza e disponibilidade em proporcionar condições para o meu deslocamento até Ribeirão Preto para conclusão dos créditos.

A todos os funcionários da Agência Transfusional do Hospital Geral de Palmas, pelo cuidado e competência na realização das suas tarefas, possibilitando assim, confiança nos dados coletados do sistema de informação da Agência.

À biomédica Jackelliny Barbosa Mariano, funcionária do Quality Laboratório Clínico, local onde foram realizados os exames sorológicos desse estudo, por ter me auxiliado durante a realização de todos os ensaios laboratoriais.

À Elaine Teresinha Faria de Sousa, coordenadora de Gestão do Hemocentro de Ribeirão Preto pela competência e atenção com o desenvolvimento do curso, e ainda pela amizade e companhia nas horas de lazer durante a realização dos créditos.

A todos os colegas do curso de Mestrado Profissional pela excelente convivência e amizade firmada a partir dos momentos que juntos passamos.

À colega de curso Maria Eny, pela grande colaboração na área de estatística e editoração do texto.

Às Técnicas da Agência Transfusional do HGP, Soraya, Maria Lúcia e Newslea, pela colaboração na separação das amostras biológicas dos receptores de transfusão. Obrigado pela dedicação e carinho que dispensaram.

Às atenciosas secretárias do Programa de Mestrado Profissional em Hemoterapia e Biotecnologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Raquel Botelho e Adriana Maria Teles Fuzaro, pela presteza nas informações solicitadas.

A todos os pacientes que concordaram em participar da pesquisa, pela confiança e disponibilidade em contribuir com a Ciência.

À minha esposa, que durante todo o tempo me incentivou e cobrou na hora certa para que eu pudesse realizar este trabalho.

Às minhas filhas, Mariana e Maria Cecília, pela compreensão, pois muitos foram os momentos que tive ausente me dedicando ao mestrado.

Há quem diga que todas as noites são de sonhos. Mas há também quem garanta que nem todas, só as de verão. No fundo, isto não tem muita importância. O que interessa mesmo não é a noite em si, são os sonhos. Sonhos que o homem sonha sempre, em todos os lugares, em todas as épocas do ano, dormindo ou acordado.

(“Sonho de uma Noite de Verão”, William Shakespeare)

RESUMO

OTAVIANO, DJ. **Avaliação sorológica para doenças infecciosas transmissíveis por transfusão em receptores de sangue do Hospital Geral de Palmas – TO.** 2015. 70f. Dissertação de Mestrado. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2015.

A legislação brasileira obriga a realização de testes sorológicos em todas as amostras de sangue de doadores, com o objetivo de prevenir a transmissão transfusional de microorganismos causadores de doenças como hepatite B, hepatite C, síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), doença de Chagas, HTLV I/II e sífilis. Este procedimento é importante, porém não é suficiente para garantir a segurança do procedimento transfusional, sendo assim durante todo o ciclo do sangue, atitudes são adotadas para minimizar sinistros no objetivo final que a transfusão. Para receptores, a mesma legislação só obriga a realização de testes imuno-hematológicos pré-transfusionais, o que não revela o perfil sorológico deles, que por vezes pode ser positivo para algum dos marcadores antes da transfusão. O objetivo do presente trabalho foi avaliar o perfil sorológico pré-transfusional para doenças infecciosas transmissíveis por transfusão sanguínea em receptores de sangue de um hospital brasileiro de referência, o Hospital Geral de Palmas (HGP), no Estado do Tocantins. Foram realizados testes sorológicos pré-transfusionais para SIDA, hepatite B, hepatite C e sífilis em 514 receptores de transfusão do HGP, no período de fevereiro de 2014 a agosto de 2014. Vinte e nove receptores (5,65%) apresentaram-se reagentes para pelo menos um dos marcadores sorológicos testados. Os receptores apresentaram sorologia positiva para hepatite B (1,57%), hepatite C (0,58%), SIDA (1,17%) e sífilis (2,33%). Dentre os receptores de sangue que apresentaram sorologia positiva para alguma das doenças infecciosas testadas, 37,93% foram atendidos no centro cirúrgico e 27,59% na unidade de tratamento intensivo do HGP. Dentre os receptores com sorologia positiva, 62% não haviam sido transfundidos anteriormente. Este estudo determinou a prevalência de doenças infecciosas em receptores de sangue de um hospital brasileiro de referência, bem como discutiu a viabilidade e importância da implementação de testes sorológicos pré-transfusionais em receptores de sangue no Brasil. A avaliação sorológica pré-transfusional tem grande relevância pois possibilita o diagnóstico precoce de infecções nos receptores de sangue, minimizando assim o risco de comorbidade. Por outro lado, confere uma maior segurança judicial para os Serviços de Hemoterapia e para o Estado, quando da necessidade de esclarecimentos sobre possíveis transmissões de doenças infecciosas por transfusão sanguínea.

Palavras-chave: 1. Transfusão sanguínea; 2. Doenças infecciosas transmissíveis pelo sangue; 3. Segurança Transfusional; 4. Avaliação sorológica; 5. Receptores de sangue; 5. Hemocomponentes.

ABSTRACT

OTAVIANO, DJ. **Serologic evaluation for transfusion-transmitted infectious diseases in blood recipients from the Palmas General Hospital –TO.** 2014. 70f. Master's dissertation. School of Medicine of Ribeirão Preto - University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2015.

Brazilian law requires serological tests in all donors of blood samples, in order to prevent transfusion transmission of disease-causing organisms such as hepatitis B, hepatitis C, acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), Chagas disease, HTLV I/II and syphilis. This is important, but not sufficient to ensure the safety of the transfusion procedure, so all the blood cycle, actions are taken to minimize losses in the ultimate goal that the transfusion. For receivers, the same legislation only requires the completion of pre-transfusion immuno-hematological tests, which does not reveal the serological profile of them, which can sometimes be positive for any of the markers prior to transfusion. The objective of this study was to evaluate the pre-transfusion serological profile for transfusion-transmitted infectious diseases in blood recipients from reference Brazilian hospital, Palmas General Hospital (HGP), State of Tocantins, Brazil. Pre-transfusion serological tests for HIV, HBV, HCV and syphilis were performed in 514 transfusion recipients of HGP, from February 2014 to August 2014. Twenty and nine receivers (5.65%) presented reactivity for at least one of the evaluated serological markers. The recipients were positive for hepatitis B (1.57%), hepatitis C (0.58%), AIDS (1.17%), and syphilis (2.33%). Among the blood recipients with positive serology for any of the tested infectious diseases, 37.93% were treated at the surgical center and 27.59% in the intensive care unit of the HGP, and 62% of recipients had not been previously transfused. Thus, this study determined the prevalence of infectious diseases in blood recipients from a Brazilian reference hospital, and discussed the feasibility and importance of implementing pre-transfusion serological tests for blood recipients in Brazil. The pre-transfusion serological evaluation is important because it provides both an early diagnosis of infections in blood recipients, thus minimizing the risk of comorbidity, and a greater legal certainty for Hematology Services and for the State, when clarification about possible transmissions of infectious diseases by blood transfusion are needed.

Keywords: 1. Blood transfusion; 2. Infectious diseases transmitted by blood; 3. Transfusion Safety; 4. Serological evaluation; 5. Blood recipients; 5. Blood components.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 - Testes obrigatórios para triagem laboratorial infecciosa de doadores de sangue no Brasil.....	18
Quadro 2 - Frequência das notificações de reações transfusionais, segundo o ano de ocorrência.	21
Gráfico 1 - Faixa etária dos receptores de transfusão sanguínea atendidos no HGP.	47
Gráfico 2 - Faixa etária dos receptores de transfusão sanguínea com sorologia positiva para pelo menos um dos exames realizados.	48
Gráfico 3 - Gênero dos receptores de transfusão sanguínea atendidos no HGP.	48
Gráfico 4 - Gênero dos receptores de transfusão que apresentaram sorologia positiva.	49
Gráfico 5 - Estado civil dos receptores de transfusão sanguínea atendidos no HGP.	49
Gráfico 6 - Estado civil dos receptores de transfusão com sorologia positiva.	50
Gráfico 7 - Grupo sanguíneo ABO e Fator Rh D dos receptores de transfusão sanguínea atendidos no HGP.....	50
Gráfico 8 - Grupo sanguíneo ABO e Fator Rh D dos receptores de transfusão sanguínea atendidos no HGP com sorologia positiva para um dos exames realizados na pesquisa.	51
Gráfico 9 - Setores de atendimento dos receptores de transfusão sanguínea no HGP.	51
Gráfico 10 - Setores de atendimento dos receptores com sorologia positiva.	52
Gráfico 11 - Estado transfusional dos receptores de transfusão sanguínea atendidos no HGP.	52
Gráfico 12 - Estado transfusional dos receptores de transfusão sanguínea com sorologia positiva atendidos no HGP.	53
Gráfico 13 - Perfil sorológico dos receptores de transfusão sanguínea atendidos no HGP. ...	53
Gráfico 14 - Relação entre receptores com sorologia positivo e os testes sorológicos realizados.	54
Gráfico 15 – Hemocomponentes utilizados nos receptores de transfusão com sorologia positiva.	54
Gráfico 16 - Custo para a avaliação sorológica pré-transfusional dos 514 receptores de transfusão sanguínea atendidos no HGP, avaliados no presente estudo.....	57

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Perfil sorológico e sócio-demográfico dos 29 receptores de sangue do HGPP com sorologia positiva para as doenças avaliadas.....	55
---	----

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

Ag/HGP	Agência transfusional do HGP
AIDS	do inglês <i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i> ” ou <i>Síndrome da Imunodeficiência Adquirida</i>
Anti-HBc	Anticorpo contra o “core” do vírus da Hepatite B
Anti-HCV	Anticorpo contra o vírus da Hepatite C
Anti-HIV	Anticorpo contra o vírus da Imunodeficiência Humana
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CC	Centro Cirúrgico
CH	Concentrado de Hemácias
CP	Concentrado de Plaquetas
CS	Casado
CMV	Citomegalovírus
CTA	Centro de Testagem e Aconselhamento
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DV	Divorciado
ELISA	do inglês <i>“Enzyme Linked immunossorbent assay”</i>
EUA	Estados Unidos da América
FTA-Abs	Absorção do Anticorpo Treponêmico Fluorescente
HAI	Hemaglutinação Indireta
HBsAg	Antígeno de Superfície do vírus da Hepatite B
HBV	Vírus da Hepatite B
HCV	Vírus da Hepatite C
HEMOTO	Hemorrede do Tocantins
HGP	Hospital Geral de Palmas
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HLA	Antígenos Leucocitários Humanos
HTLV	Vírus Linfotrófico de Células T Humanas
H ₂ O ₂	Peróxido de Oxigênio
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IFI	Imunofluorescência Indireta
KIT	Conjunto de Reagentes
NAT	do inglês <i>“Nucleic Acid Testing”</i> ou Teste de Ácidos Nucleicos
ONCO	Oncologia
OU	Outros
PS	Pronto Socorro
RDC	Resolução de Diretoria Colegiada
RNA	do inglês Ácido Ribonucleico
RPR	Reagina Rápida do Plasma
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
SUS	Sistema Único de Saúde
SL	Solteiro
SARS	do inglês <i>Severe Acute Respiratory Syndrome</i> ” ou Síndrome respiratória aguda grave
SR	Soro Reagente
SNR	Soro não Reagente
SNVS	Sistema Nacional de Vigilância Sanitária

UI	Unidade de Internação
USR	do inglês “ <i>Unheated Serum Reagin</i> ”
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
v-CJD	Variante da doença de Creutzfeldt-Jakob
VI	Viúvo
VDRL	do inglês “ <i>Venereal Disease Research Laboratory</i> ”

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
1.1 Transfusão de sangue.....	16
1.2 Segurança transfusional	22
1.3 Doenças Infecciosas Transmissíveis	25
1.3.1 Síndrome da Imunodeficiência Adquirida.....	25
1.3.2 Hepatite B.....	30
1.3.3 Hepatite C.....	32
1.3.4 Sífilis.....	34
2 JUSTIFICATIVA	37
3 OBJETIVOS	39
3.1 Objetivo Geral	39
3.2 Objetivos Específicos	39
4 MATERIAIS E MÉTODOS.....	41
4.1 Delineamento experimental	41
4.2 Receptores de transfusão sanguínea	41
4.3 Processamento das amostras de sangue periférico	42
4.4 Testes sorológicos.....	42
4.4.1 HIV	42
4.4.2 HBsAg.....	43
4.4.3 HCV.....	44
4.4.4 VDRL	45
5 RESULTADOS	47
5.1 Características dos receptores de transfusão do HGP avaliados	47
5.2 Estimativa de custo para implementação de testes sorológicos pré-transfusionais em receptores de sangue no Estado do Tocantins	56
6 DISCUSSÃO	59
7 CONCLUSÕES.....	63
8 RECOMENDAÇÕES.....	64
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	65
ANEXO A.....	71

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 Transfusão de sangue

A transfusão de sangue é um ato de transferência de hemocomponentes ou hemoderivados de um doador para o sistema circulatório de um receptor. Deve ser realizada sob prescrição e supervisão médica conforme boas práticas de manipulação e normas brasileiras vigentes (BRASIL, 2013b, 2014a). É um tipo de terapia eficaz em diversas situações em que há desequilíbrio do sistema circulatório, ocasionado por hemorragias decorrentes de intervenções cirúrgicas, traumatismos ou doenças hemorrágicas, visando à reposição volêmica e a capacidade de transporte de oxigênio, com a reposição de componentes celulares (hemácias, plaquetas, leucócitos) ou plasmáticos em situações de deficiência ou funcionamento inadequado dos mesmos (BRASIL, 2013b, 2014a; JUNQUEIRA et al., 2005; KENNEDY; EHSAN, 2006).

Os primeiros registros de transfusão datam do século XV e foram realizados de forma muito rudimentar e experimental, com procedimento usando sangue via oral, pois não se conhecia o sistema circulatório e os métodos de acesso venoso. A primeira transfusão com sangue humano é atribuída a James Blundell, em 1818 (JUNQUEIRA et al., 2005). A partir deste evento, inovações como soluções anticoagulantes e conservantes, fracionamento do sangue em hemocomponentes (hemácias, leucócitos, plasma, plaquetas, crioprecipitado) e a produção de hemoderivados (albumina, Fator VIII, Fator IX, dentre outros) por meio de processos industriais foram testados, aprimorados e colocados em rotina com o objetivo de manter produtos em estoque, aperfeiçoando o processo transfusional e chegando à complexidade dos dias atuais (JUNQUEIRA et al., 2005; KENNEDY; EHSAN, 2006).

No século XX, houve grande progresso com a descoberta dos sistemas sanguíneos, principalmente os sistemas ABO e Rh descobertos em 1900 por Landsteiner (JUNQUEIRA et al., 2005), com o desenvolvimento de novas técnicas de coleta e estocagem, além do conhecimento mais rigoroso das indicações e contraindicações do uso do sangue.

Os bancos de sangue necessitam de doações de sangue para suprir as necessidades transfusionais da população, beneficiada por novos tratamentos, muitos dos quais dependem de suporte transfusional. No Brasil, a doação de sangue deve ser voluntária, anônima e altruísta, e o doador não deve ser remunerado ou receber benefício de maneira direta ou indireta com sua doação. Como parte do processo de doação de sangue é muito importante que o candidato à doação de sangue receba material informativo com orientações sobre as

condições básicas para a doação, sobre os procedimentos e testes a que será submetido, bem como sobre a importância de responder adequadamente ao questionário da entrevista que visa diminuir riscos para si e para quem receber seu sangue. Deve ainda ser explicado o conceito de janela imunológica dos testes para que, caso omita alguma informação na entrevista, se exclua do processo da doação ou solicite, de maneira confidencial, o descarte de sua bolsa contribuindo para reduzir o risco infeccioso residual das transfusões (BRASIL, 2013a, 2013b, 2013c, 2014a, 2014b).

Depois de adequadamente orientado e selecionado, o candidato é convidado a assinar termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), no qual consente em doar seu sangue para ser testado e utilizado nos pacientes que dele necessitarem, que seu nome seja incorporado no cadastro de doadores e fica ciente de que será comunicado em caso de exames alterados e também em caso de necessidade de nova testagem em razão de soroconversão do receptor de transfusão que tenha recebido hemocomponentes provenientes de sua doação (BRASIL, 2013a, 2013b, 2013c, 2014a, 2014b).

Conforme anteriormente referido, a cada doação, e como requisito para liberação dos hemocomponentes, é obrigatória a realização de testes laboratoriais de alta sensibilidade e especificidade no sangue do doador, com a finalidade de identificação de antígenos e/ou anticorpos e/ou ácido nucleicos de agentes infecciosos. Estes testes devem ser realizados em laboratórios específicos para triagem laboratorial de doadores de sangue com kits próprios para esta finalidade, registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), não sendo permitida a testagem sorológica em *pool* de amostras, a menos que se utilize a metodologia de testagem de ácido nucleico que deverá ser desmembrada e testada individualmente, em caso de *pool* positivo (BRASIL, 2013a, 2013b; HARMENING; LASKY; LATCHAW, 2006; KENNEDY; EHSAN, 2006).

No Brasil é obrigatória a testagem laboratorial para o sangue proveniente das doações conforme o Quadro 1. Para malária, o questionário de triagem seleciona os doadores por meio de análise de história prévia da infecção (passado de infecção por *Plasmodium malariae* é causa de inaptidão definitiva) e também pela avaliação do risco para malária na região em que o candidato vive ou para onde viajou (BRASIL, 2013a, 2013b, 2013c, 2014a, 2014b).

Agente infeccioso/Doença	Teste laboratorial obrigatório	Janela do teste
<i>Treponema pallidum</i> /Sífilis ou Lues	Detecção de anticorpo treponêmico ou não treponêmico Método: VDRL	5-6 semanas
<i>Trypanosoma Cruzi</i> / Doença de Chagas	Detecção de anticorpo anti- <i>Trypanosoma cruzi</i> Método: imunoenzimático ou quimioluminescência	57-100 dias
Vírus da Hepatite B/ Hepatite B	Detecção do antígeno de superfície do HBV (HBsAg) e detecção de anticorpos contra o capsídeo do HBV (anti-HBc, IgG ou IgG + IgM)	59 dias
Vírus da Hepatite C/ Hepatite C	- Detecção do anticorpo contra o HCV - Detecção combinada de anticorpo e antígeno do HCV - Detecção de ácido nucleico do HCV (NAT HCV)	70 dias
		34 dias
		11 dias
Vírus HIV 1 e 2/ SIDA	- Detecção do anticorpo contra o HIV - Detecção combinada de anticorpo contra o HIV e detecção do antígeno p24 do HIV - Detecção de ácido nucleico do HIV (NAT HIV)	22 dias
		16-17 dias
		11-12 dias
Vírus HTLV 1 e 2	Detecção do anticorpo contra o HTLV 1 e 2	36-72 dias

Quadro 1 - Testes obrigatórios para triagem laboratorial infecciosa de doadores de sangue no Brasil.

Fonte: Adaptado de Covas DT, Ubiali MEA, de Santis GSC. Manual de Medicina Transfusional. 2013.

A administração de hemocomponentes CMV-negativos e de produtos leucorreduzidos são considerados métodos equivalentes na prevenção da transmissão de CMV por transfusão (HARMENING; LASKY; LATCHAW, 2006; VAMVAKAS, 2006). No entanto, considerando-se a alta prevalência dessa infecção na população adulta brasileira, o regulamento técnico brasileiro em hemoterapia, embora não preconize a testagem sorológica para este vírus nos produtos hemoterápicos, recomenda que os pacientes de risco para essa infecção (submetidos a transplantes de células-tronco ou de órgãos com sorologia negativa para CMV; recém-nascidos de mães CMV-negativo que tenham peso ao nascimento inferior a 1.200g; nas transfusões intrauterinas) recebam hemocomponentes leucorreduzidos (BRASIL, 2013a, 2013b, 2014a).

O risco residual de transmissão de agentes virais, bacterianos e parasitas existe mundialmente. No entanto, tem sido observada uma diminuição no risco de transmissão das doenças infecciosas de testagem obrigatória, devido à contínua busca e implementação de testes e novas tecnologias mais sensíveis e específicas, além também do declínio da prevalência e incidência destas infecções na população de doadores (DODD, 2007; DODD et al., 2009; PERKINS; BUSCH, 2010; STRAMER et al., 2009; STRAMER; DODD, 2013). A estimativa do risco residual tem sido calculada por meio de modelos matemáticos (GLYNN et

al., 2002) associados aos dados epidemiológicos, por exemplo, aquele que utiliza a incidência e o período de janela do teste. Estima-se que o risco residual para HIV é de 1 em cada 2,3 milhões de doações e para HCV é de 1 em cada 1,8 milhões de doações de sangue (BRASIL, 2014b; EPSTEIN et al., 2013).

Diante dos riscos conhecidos, o procedimento transfusional deve ter sua indicação bem avaliada e feita com base em evidências científicas e no quadro clínico do paciente, escolhendo-se o tipo e a quantidade do hemocomponente que gerará benefício ao paciente, com o menor risco possível (BRASIL, 2013b).

É importante que o paciente receptor de transfusão ou seu responsável receba, antes do ato transfusional, orientações sobre a indicação da transfusão, bem como sobre a impossibilidade de se obter melhora de seu quadro clínico sem a transfusão, além dos riscos e benefícios daquela terapêutica (BRASIL, 2013b, 2014a).

Como parte da melhoria contínua dos processos transfusionais tem sido instituído mundialmente os sistemas de hemovigilância. A Hemovigilância tem por definição o conjunto de procedimentos de avaliação do ciclo do sangue objetivando colher e processar informações dos eventos indesejáveis ou inesperados, resultantes da transfusão de produtos sanguíneos. Estes procedimentos visam atitudes que possibilitem prevenir a ocorrência e/ou recorrência desses efeitos. Sendo assim, a hemovigilância é um sistema de controle final da qualidade e segurança transfusional (BRASIL, 2014b; MARTINS et al., 2013; PROIETTI; CIOFFI, 2008; WHO, 2012).

Exemplo de sistema de hemovigilância é o sistema SHOT (*Serious Hazards of Transfusion*) (BOLTON-MAGGS; COHEN, 2013; SERIOUS HAZARDS OF TRANSFUSION, 2013), criado em 1996 para receber informações confidenciais dos serviços de saúde sobre eventos indesejados ocorridos nas transfusões no Reino Unido, incluindo as transmissões de doenças. Estas notificações são analisadas e anualmente são elaborados relatórios estatísticos das ocorrências, além de orientações e padronizações de condutas para os serviços e categorias de profissionais de saúde envolvidos no processo transfusional, com o objetivo de minimizar erros nas transfusões do país (BOLTON-MAGGS; COHEN, 2013; SERIOUS HAZARDS OF TRANSFUSION, 2013).

O sistema de hemovigilância do Brasil foi criado no ano de 2001, com o propósito de chamar a atenção dos profissionais envolvidos no procedimento transfusional da necessidade de estarem vigilantes quanto à ocorrência de eventos indesejados relativos ao ciclo do sangue, e também para fornecer informações a estes profissionais para uma precisa e rápida identificação destas reações, possibilitando um atendimento precoce (BASSI, 2014; BRASIL,

2014b; LARISSONN, 2006; MARTINS et al., 2013; NUKUI, 2013; PRATA, 2013; PROIETTI; CIOFFI, 2008; WHO, 2012;).

Como parte da hemovigilância destaca-se a retrovigilância, que visa identificar as transmissões de doenças pelo sangue, a partir de um receptor de transfusão ou de um doador de repetição que apresente uma viragem sorológica de um marcador de um agente infeccioso.

No Brasil as notificações ainda são pouco expressivas. Alguns serviços e profissionais que laboram no ciclo do sangue compartilham a ideia de que a notificação dos eventos adversos e também dos erros ocorridos possa gerar punições ou denegrir a imagem dos serviços e dos profissionais. No entanto, a notificação e o conhecimento de todas as variáveis que podem levar aos efeitos indesejáveis e o seu controle permitem gerenciamento do risco e sua minimização futura (BRASIL, 2014b; MARTINS et al., 2013; PROIETTI; CIOFFI, 2008).

A notificação inicia-se com a identificação das reações transfusionais pelos profissionais de saúde que realizam a terapêutica transfusional, seu gerenciamento interno no serviço com medidas imediatas (corretivas) e em longo prazo (preventivas), de maneira a se obter a melhoria contínua do processo transfusional na instituição (BRASIL, 2014c; BRASIL, 2014d). O monitoramento em hemovigilância cria um sistema de alerta que recebe as informações e tem a perspectiva de incorporar informações para a elaboração mais consistente da análise dos resultados e promover as medidas cabíveis para o aperfeiçoamento do processo hemoterápico (BRASIL, 2013b, 2014c, 2014d).

Atualmente, no Brasil, a Portaria 2.712 do Ministério da Saúde, determina que a instituição de saúde que realiza a transfusão tenha um sistema para detecção, notificação e avaliação das reações transfusionais (BRASIL, 2013b). Tais reações são de notificação compulsória e os dados gerados serão transformados em informações que serão utilizadas para identificar riscos e prevenir a ocorrência ou recorrência dos eventos adversos decorrentes de erros ou que possam ser prevenidos por condutas profiláticas (BASSI, 2014; BRASIL, 2014b; LARISSONN, 2006; MARTINS et al., 2013; NUKUI, 2013; PRATA, 2013; PROIETTI; CIOFFI, 2008; WHO, 2012).

Para a notificação das reações transfusionais, a ANVISA disponibiliza na plataforma Web um sistema informatizado, o Notivisa, para que profissionais de saúde de instituições previamente cadastradas notifiquem os eventos adversos com o uso de hemocomponentes e hemoderivados, além das queixas técnicas (tecnovigilância) e das queixas relativas a medicamentos (farmacovigilância e outros produtos sob vigilância sanitária) (BRASIL, 2014c, 2014d). O sistema recebe notificação de casos confirmados ou suspeitos de reações

transfusionais. Estas informações serão mantidas em sigilo e servirão para subsidiar o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) no aperfeiçoamento do conhecimento e, quando indicado, confeccionar recomendações sobre cuidados e atitudes frente aos eventos indesejados da transfusão (BRASIL, 2014c, 2014d).

A frequência de algumas reações transfusionais, segundo o Boletim de Hemovigilância nº 06, publicado no ano de 2014 pela ANVISA (BRASIL, 2014b), é mostrada no Quadro 2.

Diagnóstico da Reação	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	Total
Óbito	4	5	7	10	9	9	11	55
Contaminação bacteriana	7	12	6	10	10	14	9	68
Reação Hemolítica aguda imunológica- RHA	15	8	26	16	35	27	23	150
Doença transmissível	3	6	2	10	8	16	4	49
Lesão Pulmonar Aguda Associada à Transfusão - TRALI	20	25	25	30	50	70	47	267
Total	49	56	66	76	112	136	94	589

Quadro 2 - Frequência das notificações de reações transfusionais, segundo o ano de ocorrência.

Fonte: Adaptado de Notivisa-ANVISA (MS) e Boletim de Hemovigilância Nº 6 (2014).

A Vigilância Sanitária, a partir de 2009, tem realizado oficinas de capacitação para todos os envolvidos com o Sistema Nacional de Hemovigilância, sobretudo com profissionais dos serviços de hemoterapia que atuam no ato transfusional, associação de portadores de doenças hematológicas e representantes das sociedades profissionais ligadas à hematologia e hemoterapia, com o objetivo de sensibilizá-los da identificação e notificação, de forma completa, das reações transfusionais, visto que a subnotificação é relatada nos boletins apresentados. (BRASIL, 2014c, 2014d).

Os comitês transfusionais dos hospitais têm grande papel na hemovigilância, pois tem função de padronizar as indicações e o uso de hemocomponentes e hemoderivados nos serviços assistenciais de saúde, receber as informações e analisar as reações adversas e sua

correta notificação, trabalhando de maneira educativa com os profissionais de saúde da instituição.

1.2 Segurança transfusional

O sangue disponibilizado para transfusões é bastante seguro. Muitas estratégias têm sido instituídas para aumentar a segurança transfusional, nacional e mundial (DODD, 2007).

Sabe-se que a triagem laboratorial para doenças infecciosas realizada em doadores de sangue, conforme determinado pelas boas práticas e pela legislação brasileira, não garante 100% de segurança quanto à possibilidade de transmissão de microrganismos causadores de doenças como a hepatite B, hepatite C, SIDA, HTLV I e II, Chagas e sífilis, permanecendo um risco residual infeccioso que se deve a alguns fatores, entre eles, a existência de um período de tempo entre o momento em que o indivíduo se torna infectado e aquele em que o teste detecta a infecção, conhecido como janela do teste (PERKINS; BUSCH, 2010).

O período de janela dos testes depende do tipo e da sensibilidade do ensaio utilizado, assim como das características biológicas do agente infeccioso. Assim, um teste que vise à detecção de anticorpos formados contra o agente infeccioso demorará mais tempo para detectar a infecção do que um teste que faça a detecção de antígenos ou de ácido nucleico do microrganismo (BIHL et al., 2007; BRASIL, 2013b, 2014a; DODD, 2007, 2010; DODD et al., 2009; PERKINS; BUSCH, 2010; SCHMIDT et al., 2014; STRAMER et al., 2009; STRAMER; DODD, 2013; STRAMER, 2014).

Além disso, embora se considere que, nos países desenvolvidos, a transmissão dos agentes infecciosos reconhecidamente veiculados pelo sangue esteja bem controlada, há que se ficar atento às infecções emergentes, definidas como aquelas cuja incidência em humanos tenha aumentado nas últimas duas décadas ou ameace aumentar num futuro próximo (BIHL et al., 2007; DODD, 2007, 2010; DODD et al., 2009; SCHMIDT et al., 2014; STRAMER; DODD, 2013; STRAMER, 2014).

Entre estes agentes, muitos são veiculados ou têm passagem pelo sangue e, portanto, podem colocar em risco os estoques de sangue para transfusões. As mudanças no comportamento humano, a urbanização, as alterações climáticas e a mobilidade humana, com as pessoas vencendo grandes distâncias em curtos espaços de tempo são fatores determinantes para a emergência ou re-emergência de doenças. Exemplos que podem ser citados são a variante da doença de Creutzfeldt-Jakob (v-CJD), a Síndrome respiratória aguda grave, síndrome respiratória aguda severa ou pneumonia atípica (SARS), a expansão da malária, o

surgimento de cepas de bactérias resistentes a drogas, o ressurgimento do vírus do Nilo Ocidental, além de muitos outros (DODD, 2010; SCHMIDT et al., 2014; STRAMER; DODD, 2013; STRAMER, 2014).

Existem ainda, doenças que, embora conhecidas e com potencial de transmissão transfusional, não são testadas nos doadores de sangue, seja porque são pouco frequentes ou porque não há testes disponíveis e adequados para serem usados na triagem de doadores de sangue, como por exemplo a dengue, febre Chikungunya, parvovirose, herpes, babesiose, v-CJD e muitas outras (BRASIL, 2014b; COVAS, 2013). Para alguns desses agentes, tem sido avaliada a necessidade de incluir no questionário de triagem clínica dos doadores de sangue, perguntas com sensibilidade e especificidade suficientes para excluir doadores potencialmente expostos. A condição necessária para que um agente seja transmitido por transfusão de sangue é que ele esteja presente no sangue do doador, mesmo que por curto espaço de tempo, porém alguns agentes podem não provocar sintomas, dificultando sua identificação pela triagem clínica. Isto se deve ao fato de que algumas doenças cursam com um longo período de fase crônica e assintomática, tais como hepatite B, hepatite C, Chagas, Parvovírus B 19 e infecções por *Yersinia enterocolitica* (BRASIL, 2014b; COVAS, 2013). Além de se avaliar o estado de saúde atual e anterior do candidato à doação, são feitos questionamentos relativos a viagens para áreas endêmicas de determinados agentes que possam estar presentes naqueles doadores, mas sem sintomas aparentes (BRASIL, 2014b).

Os testes laboratoriais para pesquisa de agentes infecciosos evoluíram muito nos últimos tempos, por exemplo, surgiram os testes de biologia molecular que pesquisam o ácido nucleico viral (NAT, *nucleic acid testing*). Dada à diversidade de agentes infecciosos conhecidos ou emergentes, as técnicas de inativação de patógenos usadas nos hemocomponentes são atualmente consideradas ferramentas muito importantes para reduzir o risco das doenças transmissíveis por transfusão (BRASIL, 2014a; DODD, 2009, 2010; SCHLENKE, 2014; SCHMIDT et al., 2014; STRAMER; DODD, 2013; STRAMER, 2014;).

Diante do exposto e, sabendo que a segurança transfusional não se resume na triagem sorológica laboratorial dos doadores de sangue, os serviços de hemoterapia têm implementado estratégias para reduzir o risco de transmissão de doenças infecciosas pelas transfusões. Dentre essas estratégias, a triagem clínica dos doadores de sangue é, sem dúvida, uma etapa fundamental que deve ser realizada de maneira cuidadosa. Além disso, no procedimento de coleta algumas medidas são essenciais, tais como a antisepsia adequada do braço do doador, punção venosa não traumática e coleta do sangue em sistema fechado (com desvio dos primeiros mililitros para uma bolsa acessória minimizam a contaminação bacteriana dos

hemocomponentes). Esta última medida reduz de 0,35% para 0,21% a prevalência de bactérias de pele no sangue total coletado e isto foi estatisticamente significativo (DE KORTE, 2002). Além disso, a excelência no processamento e na produção dos hemocomponentes, os testes de controle da qualidade do produto final, e os cuidados com as condições de estocagem e transporte, são medidas inquestionáveis para a segurança transfusional. Por fim, as indicações e uso racional das transfusões sanguíneas são atitudes fundamentais que devem ter sua prática estimulada (BRASIL, 2014a, 2013b)

No Brasil, a Portaria 2.712 do Ministério da Saúde, de 12 de novembro de 2013 define o regulamento técnico para execução dos procedimentos hemoterápicos e prevê a realização dos testes de triagem laboratorial para o HIV, para os vírus das hepatites B e C, para o vírus linfotrópico humano (HTLV), para sífilis e para doença de Chagas nos doadores de sangue (BRASIL, 2013b). Embora alguns dos Serviços de Hemoterapia, como o Hemocentro de Ribeirão Preto, realizem estes testes também nos receptores de transfusão sanguínea, após orientação e assinatura de um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), a maioria dos serviços não adotam esta prática, pois incorre em custos representativos para o serviço de hemoterapia. Para os receptores de transfusão sanguínea, a referida Portaria determina somente a realização de testes imuno-hematológicos pré-transfusionais (BRASIL, 2013b).

Dentro do modelo transfusional do Brasil, caso haja o diagnóstico de alguma doença no receptor após o procedimento transfusional, existe a necessidade de se rastrear os doadores cuja doação originou os hemocomponentes recebidos por aquele receptor, mesmo depois de muito tempo passado da transfusão. A este processo dá-se o nome de retrovigilância, conforme já referido anteriormente, compreende a investigação retrospectiva dos doadores das bolsas transfundidas em um receptor de transfusão que vier apresentar sorologia positiva para uma das doenças de testagem obrigatória. Inclui também a avaliação retrospectiva das bolsas produzidas a partir de doações anteriores de um doador que apresente em doação posterior uma viragem sorológica para um dos testes obrigatórios. (BRASIL, 2013c, 2014a).

Outra dificuldade encontrada para a avaliação da transmissão de doenças por transfusão é que, embora as amostras dos doadores sejam armazenadas por um período mínimo de 6 (seis) meses, as amostras dos receptores têm obrigatoriedade de armazenamento por apenas 10 (dez) dias, dificultando uma avaliação retrospectiva dos receptores de transfusão quando se apresentam com um marcador sorológico positivo. Ademais, também é sabido que alguns microrganismos podem cursar por décadas sem manifestarem sintomas, como o vírus da Hepatite C, podendo apresentar manifestações clínicas somente muitos anos após a transfusão (BRASIL, 2013c, 2014a).

Outro ponto a se destacar, considerando o risco de transmissão de agentes infecciosos, é que os agentes etiológicos se distribuem de forma diferenciada nos vários componentes sanguíneos, como por exemplo, o HTLV I e II e o citomegalovírus (CMV) que se localizam nos leucócitos; os vírus das hepatites B e C (HBV e HCV, respectivamente) que se localizam preferencialmente no plasma sanguíneo, o HIV 1 e 2 que são encontrados tanto no plasma como nos leucócitos e o *Plasmodium* e a *Babesia* que são hematozoários, localizando-se nos eritrócitos. Sabe-se também que, mesmo que o agente infeccioso esteja presente no hemocomponente transfundido, não necessariamente ocorrerá a contaminação do receptor, que fica condicionada ao quantitativo do agente no produto transfundido e ao estado imunológico do receptor (COVAS, 2013; DODD, 2010; STRAMER et al., 2009; STRAMER; DODD, 2013).

Nesse contexto, é de extrema importância o conhecimento do perfil sorológico, epidemiológico e clínico dos receptores de transfusão, por meio da realização de exames sorológicos antes da primeira transfusão e periodicamente nos pacientes submetidos a transfusões de repetição. Com a testagem sorológica laboratorial dos receptores antes das transfusões, poder-se-ia fazer o diagnóstico de uma doença infecciosa já existente propiciando oportunidade de tratamento precoce e evitando a necessidade de realização de retrovigilância das bolsas transfundidas futuramente.

1.3 Doenças Infecciosas Transmissíveis

Várias são as doenças com possibilidade de transmissão através da transfusão. Algumas são compulsoriamente testadas por Resolução de Diretoria Colegiada da ANVISA do Ministério da Saúde. Neste estudo, por restrição de recursos, resolveu-se incluir os testes para Anti HIV, HBsAg, Anti HCV e VDRL.

1.3.1 Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

A descoberta dos retrovírus, família de vírus envelopados, data do início do século XX. Os retrovírus têm um ciclo característico possuindo material genético constituído por RNA e replicam fazendo a transcrição reversa do RNA viral em DNA, que em seguida é integrado ao genoma da célula hospedeira (COVAS, 2013).

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) foi descoberta na década de 1970. No início era atribuída como doença de homossexuais masculinos, pois os primeiros casos

descritos foram nestes indivíduos, mas logo foi encontrada em outras populações como usuários de drogas endovenosas, receptores de transfusão, hemofílicos e outros (ALLAIN et al., 2009; COVAS, 2013; DODD, 2010; DODD et al., 2007; PERKINS; BUSCH, 2010).

O ciclo biológico do HIV tem início quando a partícula viral (gp120) reage com duas moléculas celulares: a glicoproteína CD4 (encontrada em linfócitos, células monócíticas-macrofágicas, células de Langerhans e progenitores da medula óssea) e um receptor de quimiocinas, CCR5 ou CXCR4, fazendo com que ocorra a fusão da partícula viral e a membrana celular. O tropismo do vírus pelo CXCR4 tem relação com a progressão mais rápida da doença. Após a ligação e internalização da partícula viral, o capsídeo se desintegra e uma fita simples de DNA complementar ao RNA viral é produzida no citoplasma por ação da transcriptase reversa. Uma segunda fita é produzida formando uma fita dupla de DNA que, uma vez no núcleo, é integrada ao cromossomo do hospedeiro pela integrase viral. Uma vez integrado, pode ficar latente ou entrar em replicação. Inserido ao cromossomo, o vírus se torna dependente do seu hospedeiro para realizar as funções de replicação, transcrição e tradução. As proteínas celulares se ligam ao DNA proviral, iniciando a transcrição. Os RNAs correspondentes ao vírus deixam o núcleo e no citoplasma são traduzidos por proteínas regulatórias, estruturais e enzimáticas e assim, novas partículas virais são produzidas e liberadas para o exterior da célula indo contaminar outras células fechando o ciclo (ALLAIN et al., 2009; COVAS, 2013; DODD, 2010; DODD et al., 2007; PERKINS; BUSCH, 2010).

A variabilidade viral é decorrente da alta taxa de replicação viral em indivíduos infectados e a grande ocorrência de substituições de nucleotídeos durante o processo de replicação, podendo influenciar aspectos biológicos, tais como progressão da doença, diagnóstico, possibilidade de recombinação entre cepas distintas, terapia antirretroviral e desenvolvimento de vacinas (ALLAIN et al., 2009; COVAS, 2013).

O HIV-1 é subdividido em subtipos (A, B, C, D, E, F, G, H e I), sendo que o A e F possuem subgrupos (A1 e A2; F1 e F2) que formam o grande grupo “M”, responsável pela maioria das infecções ao redor do mundo. O grupo “O” só tem um subtipo. O HIV-2 tem 5 (cinco) subtipos (A, B, C, D e E) que são responsáveis por apenas 5% das infecções e são encontrados predominantemente na África Central (ALLAIN et al., 2009; COVAS, 2013).

No mundo, 99,6% das infecções pelo HIV-1 são atribuídas ao grupo M, sendo o subgrupo C predominante principalmente na África, América Latina e Ásia. No Brasil predomina o subtipo B (81%), F (7%) e C (4%) e ainda existem registros de formas recombinantes BC e BF (BARRETO et al., 2005; COVAS, 2013).

O sistema mais utilizado para a classificação da infecção pelo HIV-1 foi proposto pelo *Centers for Disease Control* (CDC) dos Estados Unidos em 1993, que leva em consideração uma combinação de condições clínicas associada à contagem de células T CD4⁺. Para a contagem de células T CD4⁺ são definidas três categorias (1, 2 e 3). Para as manifestações clínicas foram também estabelecidas três categorias, A, B e C (ALLAIN et al., 2009; PERKINS; BUSCH, 2010; COVAS, 2013).

A *fase inicial da infecção* pode ser assintomática ou se apresentar como o início de uma gripe. Os sintomas aparecem 2 a 6 semanas após a exposição do vírus e desaparecem 14 a 21 dias após o seu início. Nesta fase se detecta intensa viremia, que induz resposta imunológica humoral e celular, responsáveis pelos sintomas. Uma a três semanas após o início dos sintomas é possível a detecção de anticorpos que inicialmente são da classe IgM e posteriormente, por volta de três meses, tem seus níveis diminuídos, sendo substituídos por aqueles da classe IgG. Na *fase precoce*, geralmente os pacientes são assintomáticos, embora alguns apresentem linfadenopatia e manifestações dermatológicas. Na *fase intermediária* existe possibilidade de desenvolvimento de infecções oportunistas, mas a maioria dos pacientes são assintomáticos. Durante a *fase tardia*, os pacientes são considerados com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) por serem mais suscetíveis às infecções oportunistas como pneumonia, toxoplasmose, encefalite, tuberculose, além de anemia, plaquetopenia e neutropenia. A *fase avançada* é caracterizada por profundo declínio da imunidade que predispõe o aparecimento de infecções oportunistas graves como meningite, retinite, aspergilose, histoplasmose, dentre outras. Estas infecções tendem a aparecer de forma combinada, agravando o quadro clínico. E a *fase terminal* caracteriza-se pela incapacidade de controle dos sintomas da doença, mesmo porque os tratamentos tornam-se ineficazes (ALLAIN et al., 2009; COVAS, 2013; PERKINS; BUSCH, 2010).

No curso da infecção pelo HIV, há um período de uma a duas semanas de intensa replicação viral que ocorre nos tecidos linfoides periféricos (linfonodos) e nas mucosas. Este período em que o vírus está presente, porém indetectável pelos testes sorológicos é denominado fase de eclipse. Não existem dados na literatura que permitam inferir exatamente quanto tempo esta fase perdura. Provavelmente, este período depende da quantidade de inóculo e das características do sistema imunológico de cada indivíduo (ALLAIN et al., 2009; COVAS, 2013; PERKINS; BUSCH, 2010).

Após esta fase, há uma disseminação das partículas virais para o sangue periférico possibilitando a detecção do RNA viral ou de DNA proviral, por testes que utilizam a tecnologia de detecção de ácido nucleico viral (NAT), entre 10 a 12 dias após o início da

viremia (BUSH et al., 2010). Aproximadamente 15 a 17 dias após a viremia é possível detectar a proteína p24 (antígeno). O aparecimento de anticorpos anti-HIV ocorre entre o 20º e 22º dia após o início da viremia. Nesta fase de aparecimento de anticorpos, denominada soroconversão, 40% dos pacientes apresenta um quadro semelhante ao início de uma gripe. Os anticorpos inicialmente são da classe IgM, sendo detectados por testes imunoenzimáticos de 3ª geração. Ensaios que detectam IgG (2ª geração) só se tornam positivos 40 dias após o início da viremia (ALLAIN et al., 2009; BRASIL, 2013c; BRUNH et al., 2013; COVAS, 2013).

O intervalo de tempo que se estende do início da viremia, quando o sangue torna-se infeccioso e a transmissão é possível de acontecer, e o surgimento de marcadores virais detectáveis (sejam eles RNA, antígenos ou anticorpos) é chamado janela infecciosa ou janela do teste. A duração desta fase varia de acordo com a sensibilidade do teste utilizado para a detecção da infecção pelo vírus HIV, sendo 40 dias para o EIA de 2ª geração, 22 dias para o EIA de 3ª geração, 15 dias para EIA com o antígeno p24 e 10 dias para o NAT. A infecção pelo HIV-1 provoca um quadro insidioso e progressivo de declínio da imunidade, atingindo o quadro grave da SIDA, que se caracteriza por infecções oportunistas. O tempo que decorre desde a infecção até o aparecimento da SIDA é variável entre os pacientes com mediana de 10 anos (ALLAIN et al., 2009; BRASIL, 2013c; COVAS, 2013; DWYRE; FERNANDO; HOLLAND, 2011; SCHREIBER et al., 1996).

Tanto a fase de eclipse quanto a de janela infecciosa são conceitos teóricos, e o que separa uma da outra seria a capacidade do indivíduo transmitir o vírus por transfusão sanguínea. Nestas fases anticorpos não são detectados pelos testes sorológicos. A transmissão transfusional ocorre quando doadores infectados fazem a doação em período de janela dos testes. A triagem sorológica é realizada utilizando reagentes com alta sensibilidade para a detecção de antígenos, anticorpos ou testes combinados que detectam antígenos e anticorpos, reduzindo o período de janela. O risco residual para transmissão de HIV, no Brasil, é de 1/60.000 a 300.000 doações e a prevalência de positividade de doadores portadores de HIV é de 0,36% (BRASIL, 2013c, 2014c, 2014d; COVAS, 2013; DWYRE; FERNANDO; HOLLAND, 2011; SCHREIBER et al., 1996).

Durante a fase aguda da infecção, a quantidade de RNA do HIV se eleva, atingindo um pico em 6 semanas após a infecção, declinando a seguir. Inversamente, a contagem de linfócitos T CD4⁺ diminui rapidamente por volta de 6 semanas. Os anticorpos anti-HIV são detectados no soro 20 a 60 dias após a infecção, sendo muito raros indivíduos ainda negativos por volta dos 3 meses pós-infecção. A soroconversão (início da detecção dos anticorpos anti-

HIV) marca o segundo estágio da infecção, denominada fase crônica. Nesta fase, anticorpos contra vários antígenos são detectados por anos e o RNA viral é encontrado em níveis relativamente estáveis, acompanhados de lento declínio no número de linfócitos T CD4⁺. Quando se iniciam as manifestações clínicas da imunodeficiência celular T, estabelece-se a SIDA, com diminuição mais intensa de células T CD4⁺ e aumento da carga viral no sangue (DWYRE; FERNANDO; HOLLAND, 2011; COVAS, 2013).

Todas as amostras com resultados positivos ou inconclusivos nos testes de triagem devem ser submetidas a testes confirmatórios (*Western Blot* ou IFI) antes de serem liberados os resultados. A combinação de EIA com *western blot* apresenta alta sensibilidade e alta especificidade. A ANVISA, através da RDC 2.712, torna obrigatória a realização de testes NAT para pesquisa do RNA viral em doadores de sangue reduzindo o período de janela para até 11 dias (BRASIL, 2013b).

A transmissão do HIV ocorre principalmente por contato sexual desprotegido, por transfusões de sangue e hemoderivados, por acidentes ocupacionais com instrumentos perfurocortantes contaminados, compartilhamento de seringas por usuários de drogas injetáveis e também, de mãe para o filho, que pode ocorrer durante o parto, aleitamento e durante a gestação. Ainda que o vírus tenha sido detectado em saliva, urina, lágrimas, estas fontes não têm sido mencionadas como potenciais causas de infecção (COVAS, 2013; SCHREIBER et al., 1996).

Em 2011, no Brasil, a taxa de incidência de casos de SIDA em homens de 15 a 24 anos foi de 13,4/100.000 habitantes e de 8,3 em mulheres, com uma razão de 1,6 casos em homens para cada caso em mulheres. No ano de 2011, a incidência segundo a faixa etária teve as maiores taxas entre os 30 e 44 anos de idade, tanto no sexo masculino quanto no feminino. De 2002 a 2011, houve um aumento na taxa de incidência de casos de SIDA nas faixas etárias de 15 a 24 anos, de 50 a 59 anos e de 60 anos ou mais (BRASIL, 2013d; COVAS, 2013; DWYRE; FERNANDO; HOLLAND, 2011).

Entre 2002 a 2011, no Brasil foram notificados em média 36.903 casos de portadores do HIV por ano, com tendência de aumento. Neste mesmo período, o número absoluto de casos por ano de diagnóstico diminuiu na Região Sudeste, manteve-se estabilizado no Sul e Centro-Oeste e aumentou no Norte e Nordeste (BRASIL, 2013d).

No Brasil, o primeiro caso de transmissão de HIV por transfusão sanguínea foi reconhecido no ano de 1982. Em 1996, o risco de contaminação pelo vírus da AIDS através da transfusão era de 1,6%. Entre 1998 e 2000 o risco caiu para 0,1% (BRASIL, 2014b, 2014d). A partir de 1985, o Brasil implantou nos centros de hemoterapia os testes sorológicos

para detecção de anticorpos anti-HIV na triagem sorológica de doadores de sangue (BRASIL, 2013b).

Depois da introdução da terapia antirretroviral (HAART, do inglês *highly active antiretroviral therapy*), a SIDA passou a ser considerada uma síndrome crônica, que se manejada e tratada de maneira adequada, diminui, consideravelmente, a probabilidade de adoecimento e morte das pessoas vivendo com a doença. Além disso, estudos recentes evidenciaram que o tratamento além de eficaz para o controle e melhoria da qualidade de vida, também contribui para a diminuição da transmissão do vírus (BUSH, 2013; COVAS, 2013; EPSTEIN et al., 2013).

Após mais de 25 anos de infecção pelo HIV, algumas pessoas permanecem assintomáticas com contagem de células T CD4⁺ normais e com carga viral indetectável, sem nunca terem sido tratados com medicamentos antirretrovirais. Estes pacientes, denominados “controladores de elite”, têm sido estudados com o objetivo de descobrir os mecanismos imunológicos pelos quais esses pacientes não desenvolvem a doença, com o objetivo de desenvolver uma vacina eficaz. Estes pacientes representam 1% da população de infectados pelo HIV vírus (COVAS, 2013; BUSH, 2013; EPSTEIN et al., 2013).

1.3.2 Hepatite B

A hepatite B é uma doença causada pelo vírus da hepatite B (HBV), descoberto em 1965 na Austrália. Em 1968, Blumberg reconheceu que o antígeno Austrália (Au) era um marcador imunológico específico para a infecção por hepatite B. O vírus constitui-se de uma partícula contendo DNA, formada de material antigênico em um núcleo interno (antígeno central da hepatite B, o HBcAg), de material antigênico em um revestimento externo (antígeno superficial da hepatite B, o HBsAg) e uma proteína independente, que circula no sangue (HBeAg). Cada antígeno leva à produção de seu anticorpo específico, respectivamente, anti-HBc, anti-HBs e anti-HBe (DWYRE; FERNANDO; HOLLAND, 2011; COVAS, 2013; SILVA, 2007).

Mesmo na sua fase aguda, a hepatite B pode determinar quadros fulminantes de necrose e atrofia hepática, principalmente em pacientes debilitados por outras doenças. A forma crônica da doença pode determinar quadros de insuficiência hepática que, com grande rapidez, evoluem para a cirrose hepática, não sendo reversíveis por nenhuma forma de tratamento. Cerca de metade dos casos crônicos evoluem para doença hepática avançada, como cirrose e carcinoma hepatocelular. As condições que levam à evolução para o

carcinoma hepático não são bem conhecidas, porém a maioria dos pacientes com câncer de fígado possui o DNA do HBV integrado ao DNA do hepatócito (COVAS, 2013; SILVA, 2007).

Sua transmissão se dá por via parenteral, sexual e vertical (mãe para filho), além de outros líquidos serem fonte de infecção, como sêmen, leite materno e secreção vaginal. O período de incubação, ou seja, o período compreendido entre o contato com o vírus e o aparecimento dos sintomas, é de 6 a 16 semanas (30 a 180 dias). Clinicamente, a hepatite B é muito variável, sendo subclínica na maioria das vezes. Dos pacientes infectados, 80 a 90% apresentam anticorpos Anti-HBs no soro, podendo permanecer meses ou anos e sua presença indica cura ou formação de imunidade. De 5 a 10% dos pacientes infectados desenvolvem a forma crônica da doença e 25 a 35% dos indivíduos infectados desenvolvem sinais e sintomas, podendo ou não apresentar icterícia. O HBV não é diretamente citopático, a agressão e a lesão dos hepatócitos são decorrentes da resposta imune celular atribuída aos linfócitos T citotóxicos (COVAS, 2013; DWYRE; FERNANDO; HOLLAND, 2011; SILVA, 2007).

A hepatite B evolui para cura em 90 a 95% dos casos em adultos, com 1% de óbitos na fase aguda. A evolução para fase crônica ocorre em 5 a 10% dos adultos e 90% dos neonatos. A cura da hepatite B não depende da resposta imune humoral por anticorpos anti-HBs, mas de uma resposta celular vigorosa de células T CD8⁺ citotóxicas específicas contra epítomos de várias regiões do envelope, do nucleocapsídeo e da polimerase do HBV. Quando esse mecanismo falha, estabelece-se a infecção crônica, caracterizada pela persistência do HBsAg por mais de 6 meses (COVAS, 2013; SILVA, 2007).

O vírus da hepatite B, historicamente, foi o primeiro vírus identificado como passível de ser transmissível pelo sangue e por transfusão sanguínea (ALMEIDA-NETO, 2013; DWYRE; FERNANDO; HOLLAND, 2011; SILVA, 2007). No Brasil, os marcadores utilizados para a triagem dos doadores de sangue são HBsAg e o anti-HBc (IgG ou IgG + IgM). Quando qualquer um dos dois apresenta resultado reagente, a utilização do sangue é impossibilitada para transfusão (ALMEIDA-NETO, 2013; BRASIL, 2013b, 2014a; DWYRE; FERNANDO; HOLLAND, 2011).

Em diversos países do mundo a pesquisa do DNA viral por técnica de biologia molecular é usada para reduzir o risco residual de hepatite B por transfusão. Porém, a introdução do NAT para a detecção do DNA do HBV, pelo menos, em comparação ao que é hoje preconizado como estratégia de triagem por meio de detecção sorológica do HBsAg e

anti-HBc, não teve impacto na redução do risco residual de transmissão do vírus da hepatite B (ALMEIDA-NETO, 2013; BRASIL, 2013a, 2014b).

A prevenção de transmissão transfusional do vírus da hepatite B é alcançada com uma triagem clínica realizada por profissional treinado, excluindo doadores com história de hepatite B após os 10 anos de idade e aqueles com comportamento de risco (usuários de drogas injetáveis, portadores de tatuagem e *piercing* colocados recentemente). É também adotada a triagem sorológica com testes preconizados pela portaria nacional vigente (BRASIL, 2013c). Mesmo com estas atitudes, estima-se que o risco de transmissão transfusional do HBV seja de 1/50.000 transfusões e a prevalência, em média, de HBsAg em doadores brasileiros é de 0,20% e de anticorpo Anti-HBc é de 1,94% (ALMEIDA-NETO, 2013; BRASIL, 2014d).

1.3.3 Hepatite C

A hepatite C, antes denominada não-A e não-B, é causada pelo vírus da hepatite C (HCV), um vírus de RNA, da família *Flaviridae*, identificado em 1989. Pessoas portadoras deste vírus apresentam risco de desenvolver cirrose ou câncer de fígado. O vírus HCV apresenta considerável diversidade genômica resultante de mutações, que associada à falta de uma resposta imune efetiva, leva ao desenvolvimento de uma infecção crônica (COVAS, 2013; DWYRE; FERNANDO; HOLLAND, 2011).

A principal via de transmissão é através de sangue infectado, podendo também ocorrer através do compartilhamento de seringas para uso de drogas, exposição percutânea, possivelmente contato sexual ou doméstico com pessoas infectadas pelo HCV. A transmissão vertical, de mãe para filho, tem maior risco de acontecer quando a mãe tem uma carga viral elevada. Cerca de 9% dos casos não tem fonte de transmissão identificável (DWYRE; FERNANDO; HOLLAND, 2011; COVAS, 2013).

O período de incubação do vírus da hepatite C é de 15 a 150 dias e a infecção aguda é tipicamente assintomática ou muito discreta com icterícia em menos de 20% dos infectados (DWYRE; FERNANDO; HOLLAND, 2011; COVAS, 2013). Desta maneira, o diagnóstico, na maioria das vezes, é casual, feito quando da doação de sangue ou em pré-operatórios, *check-ups*, e ainda pelo incentivo e divulgação pelo Ministério da Saúde no programa “Fique Sabendo” (BRASIL, 2014b, 2014c).

Dos indivíduos infectados com HCV, 75-85% tornam-se portadores crônicos, sendo que a maioria dos pacientes permanece assintomática durante vários anos. Os pacientes com

infecção crônica poderão desenvolver hepatite crônica em 10 anos. Dentre estes, 20% dos pacientes irão desenvolver a cirrose, em média 20 anos após infecção, e 1 a 5% desenvolverão carcinoma hepático em 30 anos após a infecção (SILVA, 2007; COVAS, 2013).

A hepatite C é a infecção crônica mais comum do Brasil transmitida por transfusão. Estudos indicam que surgem em média 40 mil novos casos a cada ano no país. Contudo, entre os doadores brasileiros a prevalência de anticorpos anti-HCV é de 0,29% (ALMEIDA-NETO, 2013; BRASIL, 2004; COVAS, 2013).

A alta prevalência de pessoas infectadas pelo HCV tem distribuição universal e está diretamente ligada àquelas populações de maior risco: receptores de transfusão de hemocomponentes e hemoderivados antes de 1993; hemofílicos, pacientes hemodialisados, usuários de drogas intravenosas. No Brasil, os hemofílicos e hemodialisados constituem os grupos de pacientes com alta prevalência para o HCV, em média 87% e de 19-42%, respectivamente. Na população brasileira de doadores, em 2001, a prevalência era de 0,52% (ALMEIDA-NETO, 2013; BRASIL, 2004; COVAS, 2013).

Após a exposição ao vírus HCV, seu RNA pode ser detectado no sangue dentro de 1 a 3 semanas. No início dos sintomas, quando presentes, anticorpos anti-HCV podem ser detectados em 50 a 70% dos casos, chegando a 90% após 3 meses de infecção. Entretanto, em pacientes imunocomprometidos, a sensibilidade do anti-HCV é muito baixa, variando de acordo com o grau de imunocomprometimento (ALMEIDA-NETO, 2013; COVAS, 2013).

Os testes para a detecção de anticorpo anti-HCV por EIA de 1ª geração foram lançados em 1990 e tinham baixa sensibilidade, apresentando uma janela de aproximadamente 120 dias. Os testes de 3ª geração, implementados em 1994, apresentavam melhor sensibilidade, diminuindo a janela do teste para em torno de 70 dias, o que ainda não é adequado para a triagem de doadores de sangue. Atualmente, existem ensaios combinados que pesquisam tanto o anticorpo contra o vírus HCV quanto a partícula viral. Estes testes combinados possibilitaram uma redução significativa da janela do teste, para em torno de 35 dias (BRASIL, 2013b, 2014a; COVAS, 2013).

O uso de testes moleculares utilizando a técnica NAT reduz, significativamente, a transmissão do HCV por exclusão de doadores virêmicos, com sorologia para anticorpos Anti-HCV negativos, imunocomprometidos ou em período de janela dos testes sorológicos. Estima-se que, com o uso do teste NAT para HCV, em amostra individual, a janela do teste aproxime-se de 11 dias e, se realizados em *pool* de soros, para 23 dias (BRASIL, 2004, 2013b, 2014a; COVAS, 2013).

1.3.4 Sífilis

A Sífilis ou Lues é uma doença infecciosa, de evolução crônica, com períodos de agudização acometendo vários sistemas. A etiologia é atribuída ao *Treponema pallidum*, uma bactéria espiroqueta em forma de agulha, com mobilidade intensa, determinando seus efeitos localmente. As principais vias de transmissão são a sexual e a congênita, sendo acidentalmente transmitido por transfusões sanguíneas (BRASIL, 2004; COVAS, 2013).

Os testes sorológicos para o *T. pallidum* não previnem a sua transmissão através do sangue, pois os anticorpos aparecem muito tempo após a fase de espiroquetemia. Utilizando uma triagem clínica eficiente de doadores de sangue e com o uso de sangue estocado sob refrigeração, a transmissão desse agente tem sido desprezível, visto que a exposição ao ressecamento, calor ou ar, por alguns minutos e após refrigeração de aproximadamente 7 dias torna a bactéria *T. pallidum* não infecciosa (BRASIL, 2004; COVAS, 2013).

No entanto, o potencial de infecção depende da concentração do agente no sangue a ser transfundido. O sistema imunológico íntegro confere ao indivíduo infectado uma imunidade temporária a uma nova infecção. É uma patologia sistêmica, onde aproximadamente 10 a 15% dos indivíduos com sífilis não tratados, desenvolverão manifestações tardias, após 10 a 20 anos, principalmente àquelas ligadas ao sistema nervoso central, coração, ossos, pele e vísceras (BRASIL, 2004; COVAS, 2013).

O período de incubação do *Treponema pallidum* é de aproximadamente 10 a 90 dias, com média de 3 semanas, tempo em que não há manifestações clínicas e nem viragem sorológica. Em seguida, começam as manifestações da doença. A doença pode ser classificada como sífilis adquirida ou congênita, e como recente ou tardia, conforme a forma de aquisição e o período em que foi diagnosticada, respectivamente. A sífilis primária caracteriza-se por evidenciar lesão eritematosa ou ulcerada, chamada de cancro duro, localizada na genitália e/ou na boca, dolorida, com base endurecida, geralmente única acompanhada de enfartamento ganglionar regional. Se não tratada, a sífilis primária pode evoluir em 3 semanas. Durante este período o VDRL é positivo em apenas 50% dos portadores (BRASIL, 2004; COVAS, 2013).

Após seis a oito semanas do aparecimento da sífilis primária, que pode passar despercebida, aparecem lesões cutâneo-mucosas, micropoliadenopatia generalizada, e sinais

de disseminação sistêmica do *T. pallidum*, como artralgias, febrícula, cefaleia e alopecia. Raramente pode aparecer comprometimento hepático e ocular, como uveíte. Estes sintomas caracterizam a sífilis secundária, sendo o VDRL quase sempre positivo. Esta fase também é passageira, seguindo um período que o indivíduo volta a não apresentar sinais e sintomas, dando a sensação de cura, porém são sororeativos. Este período tem duração variável, e poderá ser interrompido por sinais e sintomas da forma secundária ou terciária. Esta fase é classificada em: sífilis latente precoce, se duração inferior a um ano, e sífilis latente tardia, com duração superior a um ano (BRASIL, 2004; COVAS, 2013). A fase terciária da doença se desenvolve em um terço dos portadores, e pode ocorrer após 3 a 12 anos da infecção. Apresenta quadro clínico variável: lesões cutâneo-mucosas, neurológicas (*tabes dorsalis*, demência, meningovascular), cardiovasculares (aneurisma aórtico), alterações visuais e articulares (artropatia de Charcot).

No Brasil são empregados no diagnóstico laboratorial da sífilis os testes não treponêmicos (VDRL E RPR) e treponêmicos (ELISA E HAI). Como teste confirmatório utiliza-se a IFI (FTA-Abs IgG e IgM). A portaria nacional vigente exige a necessidade de realização de um teste, seja ele treponêmico ou não treponêmico. O VDRL tem sido amplamente utilizado por ser um teste sensível e barato, tendo a desvantagem de exigir execução manual (COVAS, 2013; BRASIL, 2013b).

JUSTIFICATIVA

2 JUSTIFICATIVA

Quando pacientes recebem transfusões sanguíneas, usualmente seu estado sorológico para marcadores das doenças infecciosas transmissíveis por transfusão é desconhecido. Assim, quando se detecta uma infecção em paciente previamente transfundido, sua etiologia pode, em princípio, ser atribuída à transmissão transfusional. Embora atualmente as transfusões sanguíneas sejam bastante seguras, elas não são isentas de riscos. Por outro lado, existem outras vias possíveis de contaminação dos pacientes por esses agentes etiológicos além do procedimento de transfusão.

Portanto, este estudo se justifica por avaliar a prevalência de doenças infecciosas em receptores de sangue em um hospital brasileiro de referência (Hospital Geral de Palmas, Tocantins), demonstrar a viabilidade e destacar a importância da implementação de testes sorológicos pré-transfusionais em receptores de sangue no Brasil. Espera-se com este procedimento, diminuir as demandas judiciais contra os Serviços de Hemoterapia e para o Estado, além de proporcionar ao receptor de sangue o conhecimento do seu estado sorológico antes da transfusão, e em caso de resultado positivo para alguma doença infecciosa, iniciar o tratamento o quanto antes.

OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar o perfil sorológico pré-transfusional para doenças infecciosas transmissíveis por transfusão em receptores de sangue do Hospital Geral de Palmas, Estado do Tocantins.

3.2 Objetivos Específicos

- Descrever as características sócio-demográficas, o tipo sanguíneo, hemocomponente recebido e unidade de atendimento no hospital, dos receptores de transfusão sanguínea avaliados;
- Realizar os testes sorológicos pré-transfusionais para síndrome da imunodeficiência adquirida, hepatite B, hepatite C e sífilis em receptores de transfusão sanguínea, e descrever a prevalência dessas doenças transmissíveis nesses indivíduos;
- Descrever o perfil sorológico, o tipo sanguíneo, hemocomponente recebido e unidade de atendimento no hospital, dos receptores de transfusão sanguínea positivos pelo menos para uma das doenças testadas;
- Estimar o custo da implantação de testes sorológicos pré-transfusionais na hemorrede do Estado do Tocantins;
- Propor recomendações para implementação nacional da avaliação sorológica pré-transfusional em receptores de sangue, enumerando os possíveis benefícios obtidos com o conhecimento do estado sorológico dos receptores de sangue antes da transfusão.

MATERIAL E MÉTODOS

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Delineamento experimental

Trata-se de um estudo descritivo analítico, no qual foram realizados exames sorológicos em receptores de transfusão sanguínea do Hospital Geral de Palmas (HGP), Estado do Tocantins. Os exames foram realizados segundo os critérios da Portaria no 2.712/2013 e a RDC no 34/2014. Foram realizados testes sorológicos pré-transfusionais para Anticorpos Anti HIV 1 e 2, HBsAg, Anti HCV e VDRL em 514 receptores de transfusão do Hospital Geral de Palmas, no período de fevereiro de 2014 e agosto de 2014.

4.2 Receptores de transfusão sanguínea

Foram convidados a participar do estudo realizado todos os receptores de transfusão que compareceram ao Hospital Geral de Palmas (HGP), Estado do Tocantins, no período de novembro de 2013 a junho de 2014. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário Luterano de Palmas (Anexo 1). Os pacientes que aceitaram participar do estudo assinaram o TCLE.

Os receptores foram classificados segundo: sexo, faixa etária, estado civil, tipo sanguíneo, unidade de atendimento no hospital, estado transfusional (nunca transfundido; receptor eventual ≥ 1 transfusão; politransfundido), tipo de hemocomponente recebido.

O Hospital Geral de Palmas (HGP) foi inaugurado em 10 de agosto de 2005 e possui 200 leitos, quatro salas cirúrgicas, UTI adulto com 18 leitos, UTI pediátrica com sete leitos e um leito de isolamento. Este hospital é integrante dos hospitais sentinelas e é referência para todo o Estado do Tocantins, para o sul do Pará, Sudeste do Mato Grosso e sul do Maranhão, para realizar procedimentos de média e alta complexidade. Realiza tratamentos de câncer e cirurgias cardíacas. A Agência Transfusional do HGP (Ag/HGP) tem 08 profissionais (biomédicos e bioquímicos) que se revezam em plantões de 12 horas. A unidade de transfusão (Ag/HGP) atende somente pacientes do SUS (cerca de 3.000 pacientes por ano), e são oferecidos pelo HEMOTO: Concentrado de Hemácias, Concentrado de Hemácias fenotipadas, Concentrado de Hemácias lavadas, Concentrado de Hemácias leucorreduzidas, Concentrado de Plaquetas, Plasma Fresco Congelado, Crioprecipitado e Sangue Total. Recentemente, foi instalado no HEMOTO o sistema para obtenção de hemocomponentes por aférese e já são oferecidos Concentrados de Plaquetas colhidas por aférese.

4.3 Processamento das amostras de sangue periférico

As amostras de sangue periférico foram colhidas com anticoagulante EDTA em tubos a vácuo e centrifugadas para obtenção de plasma. Alíquotas de plasma foram armazenadas a -20°C. As amostras foram processadas e analisadas no laboratório de análises clínicas “Quality Laboratório Clínico” (estabelecido à Av. LO 01, Qd. 103 Sul, nº 62, Palmas, Tocantins). O laboratório utiliza controles de qualidade interno e externo implementados para maior segurança e confiabilidade dos resultados. A pesquisa de anticorpos e antígenos virais foi realizada com reagentes devidamente registrados na ANVISA/MS.

A metodologia empregada foi o teste imunoenzimático ELISA (do inglês, “*Enzyme Linked Immunossorbent Assay*”). O ELISA é o método imunológico mais utilizado para a avaliação sorológica de doadores de sangue. A leitura para obtenção de absorbâncias foi realizada em aparelho semi-automatizado para leitura de placas da marca ALKA, modelo Vivid Vision, e lavadora automatizada da marca BIOTEK. O teste usado para detecção de sífilis foi o teste não treponêmico, o VDRL, utilizado com êxito em vários centros de Hemoterapia e cuja metodologia é a floculação.

Foram realizados os seguintes testes sorológicos nas amostras de plasma coletadas sob rigoroso controle de qualidade em todos os processos: HIV-1 e -2 (ELISA; Genscreen™ ULTRA HIV Ag-Ab, Bio-Rad, Marnes-la-Coquette, France); HCV (ELISA; Monolisa™ HCV Ag-Ab ULTRA Assay; Bio-Rad, Marnes-la-Coquette, France); HBV (ELISA; Monolisa™ HBs Ag ULTRA Bio-Rad, Marnes-la-Coquette, France); *Treponema pallidum* (floculação; V.D.R.L. test; Wiener lab., Rosario, Argentina).

As amostras que apresentaram sorologia reagente ou inconclusiva foram repetidas com o mesmo kit e com a mesma amostra. Não foram realizados testes confirmatórios. Caberá ao médico assistente do HGP, nos casos de sorologia positiva, dar seguimento as investigações e procedimentos, visto que este não foi o objetivo deste trabalho.

4.4 Testes sorológicos

4.4.1 HIV

Para pesquisa de anticorpos anti-HIV e antígeno p24 foi utilizado o kit “**Genscreen Ultra HIV Ag-Ab**” (Bio-Rad, Marnes-la-Coquette, France), que consiste em um teste

imunoenzimático (ELISA) baseado no princípio da técnica “sanduíche” para a detecção do antígeno do HIV e de vários anticorpos contra HIV-1 e/ HIV-2 no soro ou plasma humanos. O ensaio foi realizado de acordo com as instruções do fabricante.

Em resumo, as microplacas (fase sólida) foram recobertas com anticorpos monoclonais contra o antígeno p24 do HIV-1 e com antígenos purificados (proteína gp160 recombinante, um peptídeo sintético que mimetiza um epítipo específico do HIV-1 do grupo O, e um peptídeo que mimetiza o epítipo imunodominante da proteína do envelope do HIV-2).

Os conjugados usados foram: anticorpos policlonais biotinilados contra o antígeno p24 HIV (conjugado 1); estreptavidina e antígenos HIV conjugados a peroxidase (peptídeos gp41 e gp36, que mimetizam os epítipos imunodominantes das glicoproteínas do envelope do HIV-1 e do HIV-2, e o mesmo peptídeo sintético que mimetiza o epítipo do HIV-1 do grupo O específico usado para a fase sólida – conjugado 2).

O protocolo do ensaio incluiu os seguintes passos: a, distribuição do conjugado 1 nos poços da microplaca; b, distribuição das amostras de soro ou plasma e os controles nos poços (anticorpos de HIV, se presentes, ligam-se ao anticorpo monoclonal fixado a fase sólida e ao conjugado 1; os anticorpos contra HIV-1 e HIV-2, se presentes, ligam-se aos antígenos imobilizados na fase sólida; a deposição do conjugado 1 e da amostra é validada pela viragem de cor, do amarelo-esverdeado para azul); c, incubação a 37°C e lavagem e adição do conjugado 2 (a estreptavidina reage com os complexos Ac-Ag-Ac biotinilados; antígenos de HIV-1 e HIV 2 purificados e conjugados com peroxidase ligam-se aos anticorpos IgG, IgM ou IgA capturados pela fase sólida); d, incubação a 18-30°C e lavagem para eliminar a fração livre do conjugado 2; e, incubação a temperatura ambiente, em presença do substrato, (presença do complexo Ac-Ag-Ag-conjugado é revelada pela mudança de cor); f, término da reação e leitura das absorbâncias num espectrofotômetro a 450/620-700 nm (a absorbância obtida em uma amostra determina a presença ou ausência do antígeno p24 do HIV-1 ou de anticorpos contra o HIV 1 e/ou HIV 2).

4.4.2 HBsAg

Para avaliação sorológica da hepatite B foi usado o Kit *Monolisa HBsAg Ultra* (Bio-Rad, Marnes-la-Coquette, France), que consiste em uma técnica imunoenzimática de um único passo do tipo “sanduíche” que utiliza anticorpos monoclonais e policlonais selecionados por sua capacidade de ligar-se aos vários subtipos de antígenos do HBV (HBsAg) atualmente reconhecidos pela Organização Mundial da Saúde e também liga-se a

maioria das cepas variantes do HBV. O ensaio foi realizado de acordo com as instruções do fabricante.

A fase sólida (microplaca) do ensaio foi sensibilizada com anticorpos monoclonais. Os conjugados usados foram: anticorpos monoclonais de camundongos e anticorpo policlonal de cabra contra o HBsAg. Estes anticorpos estão conjugados com peroxidase.

O protocolo do ensaio incluiu as seguintes etapas: a, distribuição das amostras e controles nos poços da microplaca; b, distribuição do conjugado (cor vermelha) nos poços; c, incubação de 1 hora e meia a 37° C (o conjugado não ligado é removido por lavagens); distribuição do substrato revelador da atividade enzimática (cor rosa); d, incubação de 30 minutos à temperatura ambiente no escuro (a presença de conjugados complexados é revelada pela mudança de cor); e, distribuição da solução que interrompe a reação (alterando a coloração da reação de rosa para incolor nas amostras não reativas e de azul ao amarelo de acordo nos poços contendo amostras positivas; f, leitura das densidades óticas a 450/620-700 nm e interpretação dos resultados.

4.4.3 HCV

Para avaliação sorológica da hepatite C foi usado o Kit **Monolisa™ HCV Ag-Ab ULTRA Assay** (Bio-Rad, Marnes-la-Coquette, France).

O protocolo do ensaio incluiu as seguintes etapas: a, distribuição do conjugado 1 e amostras nos poços da microplaca (se anticorpos anti-HCV estiverem presentes nas amostras ligam-se aos antígenos fixados na fase sólida, e se os antígenos do capsídeo do vírus estiverem presentes ligam-se aos anticorpos monoclonais fixados na fase sólida e aos anticorpos monoclonais biotinilados contra antígenos do capsídeo do HCV); b, incubação de 90 minutos a 37° C e uma etapa de lavagem, o conjugado 2 é distribuído nos poços da microplaca (o conjugado estreptavidina-peroxidase reage com os anticorpos monoclonais biotinilados contra antígenos do capsídeo viral se presentes; o conjugado anti-IgG humana-peroxidase reage com anticorpos anti-HCV, se presentes); c, incubação de 30 minutos a 37°C e lavagem para remoção dos conjugados enzimáticos não ligados e a presença de complexos Ag-Ac-peroxidase é revelada pela adição do substrato; d; incubação de 30 minutos à temperatura ambiente seguida interrupção da mesma e leitura das absorbâncias em espectrofotômetro a 450/620-700 nm (absorbância medida para uma amostra permite a detecção da presença ou ausência de anticorpos anti-HCV e/ou antígenos do capsídeo do

HCV; a intensidade de coloração é proporcional à quantidade de anticorpos ou antígenos que foram ligados à fase sólida).

4.4.4 VDRL

Para avaliação sorológica da sífilis ou Lues foi utilizado o kit **V.D.R.L. test** (Wiener Lab., Rosario, Argentina), que detecta a presença de anticorpos contra o *Treponema pallidum*. O diagnóstico dessa doença sofre a carência de um método para cultivar o microrganismo em meios de laboratório e a dificuldade para detectá-lo nos estágios da doença onde não se observam lesões epidérmicas. Apesar disso, desde o início da infecção aparecem no soro do indivíduo infectado certas substâncias denominadas "reaginas" que reagem com antígenos de cardiolipina, lecitina e colesterol. Estas reaginas juntamente com os sinais clínicos são os parâmetros mais rápidos e úteis disponíveis para o diagnóstico da sífilis. As "reaginas" que se encontram presentes em indivíduos infectados por *Treponema pallidum*, são detectadas no soro pela reação com um antígeno cardiolipínico purificado e estabilizado. Se a amostra contém reagina esta se unirá ao antígeno produzindo uma floculação visível ao microscópio. As reações inespecíficas são evitadas com o emprego de antígeno altamente purificado e a adição de cloreto de colina, característica da técnicaUSR (do inglês "*Unheated Serum Reagin*"), na qual não é necessário inativar a amostra. O ensaio foi realizado conforme as instruções do fabricante. O kit pode ser utilizado para realização de prova qualitativa e semi-quantitativa. As amostras são reativas na presença de floculação e não-reativas na ausência completa de floculação. A prova semi-quantitativa pode ser realizada, onde o título é dado pelo inverso da última diluição em que se observar reação.

RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1 Características dos receptores de transfusão do HGP avaliados

Nesse estudo foram realizados testes sorológicos pré-transfusionais em amostras de plasma de 514 receptores de transfusão do HGP-TO.

Os resultados expressos no Gráfico 1 demonstram os extremos da faixa etária dos receptores que participaram da pesquisa. Em relação à idade, 62,26% dos receptores avaliados no estudo tinham idade entre 29 e 73 anos. Já os receptores de transfusão que apresentaram positividade para pelo menos um dos exames realizados, 62,06% possuíam idade entre 13 e 51 anos, conforme demonstra o Gráfico 2.

Gráfico 1 - Faixa etária dos receptores de transfusão sanguínea atendidos no HGP.
Fonte: HGP (2014).

Gráfico 2 - Faixa etária dos receptores de transfusão sanguínea com sorologia positiva para pelo menos um dos exames realizados.
Fonte: HGP (2014).

Quanto ao gênero e 56,61% dos receptores de sangue avaliados foram do sexo masculino (Gráfico 3). Dos receptores que apresentaram sorologia positiva, 76% eram do sexo masculino (Gráfico 4).

Gráfico 3 - Gênero dos receptores de transfusão sanguínea atendidos no HGP.
Fonte: HGP (2014).
Legenda: M: Masculino; F: Feminino.

Gráfico 4 - Gênero dos receptores de transfusão que apresentaram sorologia positiva.

Fonte: HGP (2014).

Legenda: M: Masculino; F: Feminino.

Em se tratando do estado civil, o Gráfico 5 revela que, do total de receptores participantes, 75,10% são casados e 22,76% solteiros. Nos receptores com sorologia positiva, a porcentagem de casados também foi expressiva, sendo de 65,51%, conforme o Gráfico 6.

Gráfico 5 - Estado civil dos receptores de transfusão sanguínea atendidos no HGP.

Fonte: HGP (2014).

Legenda: SL: solteiro; CS: casado; DV: divorciado; VI: viúvo; OU: outros.

Gráfico 6 - Estado civil dos receptores de transfusão com sorologia positiva.

Fonte: HGP (2014).

Legenda: SL: Solteiro; CS: Casado; DV: Divorciado; VI: Viúvo; OU: Outros.

Na população brasileira o grupo “O” Rh D+ apresenta maior prevalência entre os grupos sanguíneos ABO e Fator Rh D. Neste estudo, esse dado se confirmou, pois 45,14% dos receptores de sangue avaliados foram O Rh D+ como mostrado no Gráfico 7. Dos receptores atendidos, aqueles que tiveram pelo menos um dos exames positivos (29), o grupo sanguíneo “A” Fator Rh D positivo, foi o que apresentou maior prevalência (51,72%) conforme ilustrado no Gráfico 8.

Gráfico 7 - Grupo sanguíneo ABO e Fator Rh D dos receptores de transfusão sanguínea atendidos no HGP.

Fonte: HGP (2014).

Gráfico 8 - Grupo sanguíneo ABO e Fator Rh D dos receptores de transfusão sanguínea atendidos no HGP com sorologia positiva para um dos exames realizados na pesquisa.
Fonte: HGP (2014).

No HGP, os pacientes são atendidos em setores conforme a doença de base. Os Gráficos 9 e 10 mostram a distribuição relativa nos diferentes setores do hospital dos receptores de transfusão avaliados. Entre os receptores avaliados, a maioria estava sendo atendida nos setores de emergência do hospital, como o PS, a UI e o CC.

Gráfico 9 - Setores de atendimento dos receptores de transfusão sanguínea no HGP.
Fonte: HGP (2014).
Legenda: UI: Unidade de Internação; P.S.: Pronto Socorro; UTI: Unidade de Tratamento Intensivo.

Gráfico 10 - Setores de atendimento dos receptores com sorologia positiva.

Fonte: HGP (2014).

Legenda: UI: Unidade de Internação; P.S.: Pronto Socorro; UTI: Unidade de Tratamento Intensivo.

Nesse estudo foram avaliados 514 receptores de transfusão. O Gráfico 11 expressa os resultados quanto à situação transfusional destes receptores, sendo que 54,67% nunca tinham recebido transfusão, 28,21% eram receptores eventuais e 17,12% receptores politransfundidos. Da mesma forma, os resultados quanto ao estado transfusional dos 29 receptores que tiveram sorologia positiva para um dos exames e revelou que 62,07% deles nunca tinham recebido transfusão antes do evento transfusional.

Gráfico 11 - Estado transfusional dos receptores de transfusão sanguínea atendidos no HGP.

Fonte: HGP (2014).

Legenda: NT: Nunca Transfundido; RE: Receptor Eventual (≥ 1 transfusão prévia); POLIT: Politransfundido.

Gráfico 12 - Estado transfusional dos receptores de transfusão sanguínea com sorologia positiva atendidos no HGP.

Fonte: HGP (2014).

Legenda: NT: Nunca Transfundido; RE: Receptor Eventual (≥ 1 transfusão prévia); POLIT: Politransfundido.

Dos 514 receptores avaliados sorologicamente para HIV (ag/ac), HBsAg, HCV (ag/ac) e VDRL, 94,35% apresentaram sorologia negativa (Gráfico 13). 29 receptores apresentaram sorologia positiva para pelo menos uma doença transmissível por transfusão avaliada: 1,57% para HBsAg, 0,58% para HCV, 1,17% para HIV e 2,33% para VDRL. O Gráfico 14 mostra a relação da sorologia no total de pacientes com sorologia positiva. Nenhum receptor apresentou sorologia positiva para mais de um marcador (Tabela 1).

Gráfico 13 - Perfil sorológico dos receptores de transfusão sanguínea atendidos no HGP.

Fonte: HGP (2014).

Legenda: SNR: Soro Não Reagente.

Gráfico 14 - Relação entre receptores com sorologia positivo e os testes sorológicos realizados.

Fonte: HGP (2014).

O Gráfico 15 expressa o tipo de hemocomponente utilizado pelos receptores com sorologia positiva e revela que 100% daqueles receberam concentrado de hemácias.

Gráfico 15 – Hemocomponentes utilizados nos receptores de transfusão com sorologia positiva.

Fonte: HGP (2014).

Legenda: CH: Concentrado de Hemácias; CP: Concentrado de Plaquetas; PFC: Plasma Fresco Congelado; CRIO: Crioprecipitado.

Tabela 1 - Perfil sorológico e sócio-demográfico dos 29 receptores de sangue do HGP com sorologia positiva para as doenças avaliadas.

PACIENTE	GRUPO ABO/Rh	IDADE	SETOR ATENDIMENTO	PERFILTRANSFUSIONAL			SOROLOGIA POSITIVA				HEMO-COMPONENTE RECEBIDO
				NT	RE	POLIT	Hepatite B HBsAg	Hepatite C HCV	SIDA HIV	SÍFILIS VDRL	
51	A-Positivo	22	UTI			X	SNR	SNR	SNR	SR 1/3	CH, CP,PFC
93	A-Positivo	3	Onco			X	SR	SNR	SNR	SNR	CH,CP
96	B-Positivo	32	UI		X		SNR	SNR	SR	SNR	CH
118	A-Positivo	31	CC		X		SNR	SNR	SNR	SR 1\2	CH
124	A-Positivo	43	UI		X		SNR	SNR	SR	SNR	CH
144	A-Positivo	24	CC	X			SNR	SNR	SNR	SR 1/24	CH
147	A-Positivo	91	PS	X			SNR	SNR	SNR	SR PURO	CH
158	A-Positivo	25	CC	X			SNR	SNR	SNR	SR 1/96	CH
167	A-Positivo	23	UTI			X	SNR	SNR	SNR	SR 1/3	CH
184	A-Positivo	44	CC	X			SNR	SNR	SNR	SR 1/6	CH
194	B-Positivo	50	UI	X			SR	SNR	SNR	SNR	CH
199	O-Positivo	73	PS		X		SR	SNR	SNR	SNR	CH
206	O-Positivo	23	UI	X			SNR	SNR	SR	SNR	CH
231	O-Positivo	41	UI	X			SR	SNR	SNR	SNR	CH
257	O-Positivo	59	UI	X			SNR	SNR	SNR	SR 1/3	CH
271	A-Positivo	77	CC	X			SR	SNR	SNR	SNR	CH
285	A-Positivo	26	CC	X			SNR	SNR	SNR	SR 1/12	CH
315	AB-Negativo	55	PS	X			SNR	SR	SNR	SNR	CH
341	A-Positivo	55	PS	X			SNR	SNR	SNR	SR-PURO	CH
344	B-Positivo	42	CC	X			SNR	SNR	SNR	SR 1/3	CH
357	O-Positivo	46	CC		X		SNR	SR	SNR	SNR	CH
363	A-Positivo	3	Onco			X	SNR	SR	SNR	SNR	CH,CP
403	A-Positivo	3	Onco			X	SR	SNR	SNR	SNR	CH,CP
445	B-Positivo	29	UI	X			SNR	SNR	SR	SNR	CH
449	B-Positivo	32	UI	X			SNR	SNR	SR	SNR	CH
451	A-Negativo	25	CC	X			SR	SNR	SNR	SNR	CH
455	B-Positivo	82	CC	X			SNR	SNR	SNR	SR 1/6	CH
492	B-Positivo	79	PS	X			SNR	SNR	SR	SNR	CH
501	A-Positivo	45	CC		X		SR	SNR	SNR	SNR	CH

Fonte: HGP (2014).

Siglas: CC: Centro Cirúrgico; PS: Pronto Socorro; UI: Unidade de Internação; UTI: Unidade de Terapia intensiva; Onco: Oncologia; NT: Nunca transfundido; RE: Receptor Eventual; POLIT: Politransfundido; CH: Concentrado de Hemácias; PFC: Plasma Fresco Congelado; CP: Concentrado de plaquetas.

5.2 Estimativa de custo para implementação de testes sorológicos pré-transfusionais em receptores de sangue no Estado do Tocantins

No Estado do Tocantins as doações de sangue ocorrem em 05 municípios: Palmas (Capital) e em mais quatro municípios situados estrategicamente (ao norte, Augustinópolis; ao sul, Gurupi; no centro-norte, Araguaína; e no centro-sul, Porto Nacional). A sorologia é centralizada no Hemocentro Coordenador em Palmas. A metodologia utilizada na maioria dos testes sorológicos, desde julho de 2013, mudou dos testes imunoenzimáticos (ELISA) para os testes de quimioluminescência. A bateria completa de testes sorológicos obrigatórios inclui Anti-HIV, Anti-HCV, Anti-HBc, Anti-HTLV, HBsAg e Anti TP, pela metodologia de quimioluminescência, e fica um custo de R\$ 48,25 por paciente em 2013.

As coletas de bolsas de sangue total realizadas no estado de Tocantins no período de janeiro de 2013 até maio de 2014 totalizaram o número de 35.607. Foram realizados todos os exames sorológicos preconizados pelo Ministério da Saúde, nas amostras de todos os doadores de sangue.

Segundo o relatório dos exames sorológicos realizados no Hemocentro Coordenador de Palmas nas amostras de doadores de sangue testadas, foi observado que no período de janeiro de 2013 até maio de 2014, 1.729 (4,85%) amostras apresentaram sorologia positiva ou indeterminada, cujas bolsas de sangue foram encaminhadas para o descarte. Não levando em consideração os testes realizados para confirmação na mesma amostra e em segunda amostra, foram gastos, com os exames sorológicos obrigatórios, aproximadamente R\$1.718.037,70. Neste mesmo período, 21.617 receptores de transfusão sanguínea foram atendidos na Hemorrede do Estado do Tocantins. Se fossem realizados os mesmos testes realizados nos doadores, a estimativa de custos seria de R\$ 1.043.020,20.

O Gráfico 16 mostra o custo financeiro para a avaliação sorológica pré-transfusional nos 514 receptores de transfusão sanguínea atendidos no HGP e avaliados no presente estudo. Os custos foram calculados de acordo com os valores gastos pelo HGP nos exames sorológicos pela técnica de quimioluminescência no ano de 2014.

Gráfico 16 - Custo para a avaliação sorológica pré-transfusional dos 514 receptores de transfusão sanguínea atendidos no HGP, avaliados no presente estudo.

Fonte: HGP (2014).

Legenda: SR: Sorologia reagente; SNR: Sorologia não Reagente.

DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

De acordo com o 3º Boletim Anual de Produção Hemoterápica, publicado pela ANVISA em 2013, o índice nacional, em 2012, para inaptidão sorológica foi de 3,43%. A região Norte do Brasil alcançou o índice de 3,77%. Tal número demonstra grande necessidade de melhoria em relação à segurança transfusional no Brasil (BRASIL, 2013a). Vale ressaltar que o doador de sangue atual poderá vir a ser um possível receptor de sangue futuramente. A inaptidão sorológica nacional, em ordem decrescente, deve-se a detecção de marcadores sorológicos, anticorpos e/ou antígenos, do vírus HCV, em seguida do *Treponema pallidum* e em terceiro, do vírus HIV, seguido de outras doenças infectocontagiosas transmitidas pelo sangue sejam eventualmente diagnosticadas (BRASIL, 2013a).

Os testes para triagem sorológica não apresentam 100% de sensibilidade e de especificidade e ainda que a triagem clínica não seja capaz de identificar todas as doenças, por ter alguma delas a possibilidade de curso assintomático, corre-se o risco de transmissão de doenças em período de janela imunológica.

Dwyre, Fernando e Holland (2011), estudando as contaminações por transfusão no século XXI, através de técnicas sorológicas estimaram que o risco de transmitir o vírus da hepatite B por transfusão, foi de 1 em 357.000 transfusões, quando utilizada a técnica do NAT. O risco transfusional para o vírus do HIV passou a de 1 em 1,5 milhão para 1 em 4,5 milhões usando a tecnologia NAT. Os pesquisadores observaram que a mudança das técnicas sorológicas para as técnicas moleculares como a plataforma NAT, minimizam os riscos, pois reduzem as janelas dos testes. Porém, não eliminam os riscos residuais e nem a possibilidade da existência dos patógenos silenciosos ou ocultos (SCHLENKE, 2014).

A legislação brasileira (BRASIL, 2013b) preconiza, com relação a estocagem de amostras, que a amostra do doador deve ser armazenada em no mínimo 6 meses e a do receptor por apenas 10 dias. Caso haja necessidade de esclarecimentos sobre o aparecimento de doenças pós-transfusional nos receptores, principalmente em doenças crônicas, que podem cursar com longo período de incubação, esta situação gerará grandes dificuldades para a realização de contraprova entre receptor e doador. Quando se busca informações em sites online de pesquisa jurídica, como é o caso da publicação eletrônica Jusbrasil, utilizando-se o descritor “contaminação por transfusão sanguínea”, aparecem o relato de 519 ações, distribuídas em todo território nacional e abrangendo o período de 1955 até 2014 (JusBrasil, 2014). Portanto, a ciência do perfil sorológico do receptor antes de se iniciar um

procedimento transfusional pode implicar em benefícios potenciais tanto para o receptor quanto para as instituições que ministram as transfusões, pois evitarão estar envolvidas em graves processos indenizatórios que se estendem por longos períodos de tempo.

Nesse estudo, a prevalência de receptores com sorologia positiva para pelo menos uma doença infecciosa transmissível por transfusão foi de 5,65%. Carrazone, Brito e Gomes (2004) realizaram a avaliação do perfil sorológico pré-transfusional em 85 receptores de sangue do Hospital Universitário Oswaldo Cruz da Universidade de Pernambuco (UPE) e neste estudo, pioneiro e único publicado no Brasil, os resultados revelaram que 43,6% dos receptores foram reagentes aos mesmos testes de triagem sorológica aplicados aos doadores. Destes, 23,1% dos receptores apresentaram sorologia positiva para sífilis, 3,8% para HIV, 11,5% para hepatite C, 61,1% para hepatite B e 7,7% para doença de Chagas (CARRAZONE, 2004; CARRAZONE; BRITO; GOMES, 2004). Nossos resultados não corroboraram com os resultados de Carrazone, Brito e Gomes (2004), pois mostraram uma prevalência menor na soropositividade, provavelmente devido às diferenças socioeconômicas e culturais, além do perfil de população atendida no hospital pesquisado que não tivemos acesso.

Nosso estudo revelou um dado importante com relação à prevalência de receptores com sorologia positiva, uma vez que 62,07% destes eram receptores que nunca tinham recebido transfusão anteriormente. Esses receptores poderiam acusar a transfusão sanguínea como sendo a responsável pela transmissão.

Com relação à idade do receptores avaliados, nosso estudo mostrou que indivíduos com idade entre 13 e 51 anos apresentaram maior prevalência para as doenças transmissíveis avaliadas, ou seja, sorologia positiva para pelo menos um dos testes sorológicos realizados no estudo.

Entre os vinte e nove receptores que apresentaram sorologia positiva, a maioria (41,38%) foi positiva para sífilis (VDRL reagente, porém com títulos baixos).

Sendo a cidade de Palmas a capital mais jovem do país, com pouco mais de 250.000 habitantes, segundo o último censo do IBGE, apresentando costumes ainda interioranos, a amostra de 514 receptores de transfusão do maior hospital do Estado, que faz parte dos hospitais sentinela do país, é considerada representativa da população geral do Estado. Se fizermos um paralelo entre as características dos doadores de sangue da Hemorrede do Tocantins, conforme comentado anteriormente, levando em consideração as devidas proporções, os resultados são bastante similares no que diz respeito ao índice de positividade dos testes sorológicos, também na prevalência dos tipos sanguíneos e em muitos outros aspectos.

Utilizando-se dos valores praticados para cálculo dos custos dos exames obrigatórios, pela metodologia de quimioluminescência, realizados em amostras de sangue dos doadores do HEMOTO em 2014, estimamos um incremento financeiro de R\$ 21.500,62 para avaliação sorológica dos 514 receptores em nosso estudo. Levando em consideração o custo estimado e o fato de que a maioria dos receptores com sorologia reagente para algum dos testes, nunca haviam recebido transfusão, justifica a implantação do protocolo sorológico também para os receptores. Se algum deles acionar judicialmente o serviço de hemoterapia, somente por danos morais, cuja indenização é fixada em 40 salários mínimos, oneraria o HEMOTO em mais de R\$ 28.000,00.

Desse modo, na avaliação de custo-benefício, a realização de exames sorológicos para doenças transmissíveis por transfusão em receptores de sangue em caráter preventivo (pré-transfusional) pode ser considerada: a, uma ação médica na prevenção de possíveis reações adversas, riscos residuais de contaminação por transfusão; b, um atendimento ao receptor de forma mais completa e imediata viabilizando um tratamento que antes se desconhecia a necessidade; c, proteção para a equipe que lida diretamente com os receptores; d, afastamento de possíveis demandas judiciais.

CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES

7 CONCLUSÕES

- Os resultados deste trabalho mostraram que 5,65% dos receptores de sangue, do Hospital Geral de Palmas, foram positivos para pelo menos um das doenças infecciosas, transmissíveis por transfusão, testadas nesse estudo.
- Dentre os receptores de sangue que apresentaram sorologia positiva, 37,93% foram atendidos no centro cirúrgico e 27,59% na unidade de tratamento intensivo do hospital.
- Em relação ao perfil transfusional dos receptores de sangue avaliados neste trabalho, 62% não haviam sido transfundidos anteriormente.
- A maioria dos receptores que apresentaram sorologia positiva representam indivíduos que, com relação à idade, estão na fase produtiva da vida e são casados.

8 RECOMENDAÇÕES

- A avaliação sorológica pré-transfusional é importante, pois propicia o diagnóstico precoce de infecções nos receptores de sangue, minimizando assim o risco de comorbidade.
- A avaliação do perfil sorológico pré-transfusional do receptor de sangue propiciará uma maior segurança judicial para os Serviços de Hemoterapia e para o Estado, quando da necessidade de esclarecimentos sobre possíveis transmissões de doenças infecciosas por transfusão sanguínea.
- A implementação da avaliação sorológica pré-transfusional em hemocentros coordenadores é factível, visto que a plataforma de sorologia já existe e pode ser usada concomitantemente para doadores e receptores de sangue, e plausível, com base em seu custo-benefício.
- Portanto, sugerimos que a implementação de testes sorológicos pré-transfusionais em receptores de sangue no Brasil é de extrema importância atual.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALLAIN, J. P. et al. Transfusion-transmitted infectious diseases. **Biologicals.**, [S. l.], vol. 37, n. 2, p. 71-77, 2009.

ALMEIDA-NETO, C. de 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.**, [Malden], vol. 53, n. 4, p. 827-834, 2013.

BARRETO, C. C. et al. Prevalence, incidence, and residual risk of human immunodeficiency virus among community and replacement first-time blood donors in Sao Paulo, Brazil. **Transfusion.**, [Malden], vol. 45, n. 11, p. 1709-1714, 2005.

BASSI, S. C. Reações Transfusionais Tardias. In: COVAS, D. T.; UBIALI, E. M. A; SANTIS, G. C. **Manual de Medicina Transfusional**. São Paulo: Atheneu, 2014. p. 275-292

BIHL, F. et al. Transfusion-transmitted infections. **J Transl Med.**, [S. l.], vol. 5, n. 25, p. 1-11, 2007. Disponível em: <<http://www.translational-medicine.com/content/pdf/1479-5876-5-25.pdf>>. Acesso em: 15 aug. 2014.

BOLTON-MAGGS, P. H. B.; COHEN, H. Serious Hazards of Transfusion (SHOT) haemovigilance and progress is improving transfusion safety. **British Journal of Haematology.**, [Malden], v. 163, n. 3, p. 303-314, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. **Manual Técnico para Investigação de Transmissão de Doenças pelo Sangue**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2004.

_____. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. **3º Boletim Anual de Produção Hemoterápica**. Brasília, DF: ANVISA, 2013a.

_____. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.712, 12 de novembro de 2013. Redefine o regulamento técnico de procedimentos hemoterápicos. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 13 nov. 2013b. Seção 1, p. 106.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Boletim Epidemiológico HIV AIDS**. Brasília: Ministério da Saúde, 2013c.

_____. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. RDC nº 34, 11 de junho de 2014. Dispõe sobre as boas práticas no ciclo do sangue. Brasília, DF, 16 jun. 2014a. Seção 1, p. 50.

_____. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. **Boletim de Hemovigilância nº 6**. Brasília: ANVISA, 2014b.

_____. Ministério da Saúde. **Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária - Notivisa**. Brasília, DF, 2014c. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>>. Acesso em: 04 ago. 2014.

_____. Ministério da Saúde. **Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária. Quantitativo de notificações de 2006 a 2013**. Brasília, DF, 2014d. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/relatorios/index.htm>>. Acesso em: 04 ago. 2014.

BRUHN, R. et al. Prevalence of human immunodeficiency virus RNA and antibody in first-time, lapsed, and repeat blood donations across five international regions and relative efficacy of alternative screening scenarios. **Transfusion.**, [Malden], v. 53, n. 10 Pt. 2, p. 2399-2412, 2013.

BUSCH, M. P. et al. Committee report. Nucleic acid amplification testing of blood donors for transfusion-transmitted infectious diseases: Report of the Interorganizational Task Force on Nucleic Acid Amplification Testing of Blood Donors. **Transfusion.**, [Malden], v. 40, n. 2, p. 143-159, 2000.

CARNEIRO-PROIETTI, A. B. et. al. Human T-lymphotropic virus type 1 and type 2 seroprevalence, incidence, and residual transfusion risk among blood donors in Brazil during 2007-2009. **AIDS Res Hum Retroviruses.**, [s. l.] v. 28, n. 10, p. 1265-1272, 2012.

CARRAZONE, C. F. V. **Avaliação dos perfis sorológico e sócio demográfico dos receptores de sangue do Hospital Universitário Oswaldo Cruz da Universidade de Pernambuco-UPE**. 2004. 85 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) - Departamento de Saúde Coletiva, Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Universidade de Pernambuco, Recife, 2004.

CARRAZZONE, Cristina F. V.; BRITO, Ana Maria de; GOMES, Yara M.. Importância da avaliação sorológica pré-transfusional em receptores de sangue. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, São José do Rio Preto, v. 26, n. 2, p. 93-98, 2004.

COVAS, D. T. Doenças Infecciosas Transmissíveis por Transfusões Sanguíneas. In: ZAGO, M. A.; FALCÃO, R. P., PASQUINI, R. **Tratado de Hematologia**. São Paulo: Atheneu, 2013. p. 765-774.

DODD, R. Y. et al. Transfusion medicine and safety. **Biologicals.**, [S. l.], v. 37, n. 2, p. 62-70, 2009.

DODD, R. Y. Current Risk for Transfusion Transmitted Infections. **Current Opinion in Hematology**, [S. l.], v. 14, n. 6, p. 671-676, 2007.

DODD, R. Y. Emerging pathogens in transfusion medicine. **Clin Lab Med.**, [S. l.], v. 30, n. 2, p. 499-509, 2010.

DWYRE, D. M.; FERNANDO, L. P.; HOLLAND, P. V. Hepatitis B, hepatitis C and HIV transfusion-transmitted infections in the 21st century. **Vox Sang.**, [S. l.], v. 100, n. 1, p. 92-98, 2011.

EBOUMBOU MOUKOKO, C. E. et al. HIV, HBV, HCV and T. pallidum infections among blood donors and Transfusion-related complications among recipients at the Laquintinie hospital in Douala, Cameroon. **BMC Hematol.**, [London], v. 14, n. 1, p. 5, 2014.

EPSTEIN, J. S. et al. Blood system changes since recognition of transfusion-associated AIDS. **Transfusion.**, [Malden], v. 53, n. 10 Pt 2, p. 2365-2374, 2013.

GLYNN, S. A. et al. International application of the incidence rate/window period model. **Transfusion.**, [S. l.], v. 42, n. 8, p. 966-972, 2002.

HARMENING, D. M.; LASKY, L.; LATCHAW, P. Conservação do sangue – perspectivas históricas, revisão do metabolismo e tendências atuais. In: HARMENING, D. M. **Técnicas Modernas em Banco de Sangue e Transfusão**. Rio de Janeiro: Revinter, 2006. p. 1 – 19.

JUNQUEIRA, Pedro C.; ROSENBLIT, Jacob; HAMERSCHLAK, Nelson. História da Hemoterapia no Brasil. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, **São José do Rio Preto**, v. 27, n. 3, p. 201-207, set. 2005.

JUSBRASIL. Disponível em: <<http://www.jusbrasil.com.br>>. Acesso em: 21 ago. 2014.

KENNEDY, M. S.; EHSAN, A. Terapia Transfusional. In: HARMENING, D. M. **Técnicas Modernas em Banco de Sangue e Transfusão**. Rio de Janeiro: Revinter, 2006. p. 343-361.

LARISONN, P. J.; COOK, L. O. Efeitos adversos da transfusão. In: HARMENING, D. M. **Técnicas Modernas em Banco de Sangue e Transfusão**. Rio de Janeiro: Revinter, 2006. p. 379-405.

MARTINS, P. R. et al. The importance of hemovigilance in the transmission of infectious diseases. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, **São José do Rio Preto**, v. 35, n. 3, p. 180-184, jun. 2013.

NUKUI, Y. Reações Transfusionais imediatas e tardias. In: **Técnico de Hemoterapia: livro texto**. Ministério da Saúde. Secretaria de Gestão do Trabalho e da Educação na Saúde. Brasília, 2013. p. 217-226.

O'BRIEN, S. F. et al. Current incidence and estimated residual risk of transfusion-transmitted infections in donations made to Canadian Blood Services. **Transfusion.**, [Malden], v. 47, n. 2, p. 316-325, 2007.

PERKINS, H. A.; BUSCH, M. P. Transfusion-associated infections: 50 years of relentless challenges and remarkable progress. **Transfusion.**, [Malden], v. 50, n. 10, p. 2080-2099, 2010.

PRATA, K. L. Reações adversas à doação de sangue total. In: **Técnico de Hemoterapia: livro texto**. Ministério da Saúde. Secretaria de Gestão do Trabalho e da Educação na Saúde. Brasília, 2013. p. 83-92.

PROIETTI, A. B. F. C.; CIOFFI, J. G. M. Hemovigilância: verificação final da qualidade da transfusão?. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, **São José do Rio Preto**, v. 30, n. 3, p. 173-174, 2008.

SERIOUS HAZARDS TRANSFUSION. **Report, summary and supplement 2013**: SHOT Annual Report and Summary. Disponível em: <<http://www.shotuk.org/shot-reports/report-summary-supplement-2013/>>. Acesso em: 08 ago. 2014.

ROSENBER, G. K. et al. The diversity of chronic hepatitis B virus infections within blood donors in England and North Wales 2005 through 2010. **Transfusion.**, [Malden], v. 53, n. 10 Pt 2, p. 2467-2476, 2013.

SABINO, E. C. et al. Human immunodeficiency virus prevalence, incidence, and residual risk of transmission by transfusions at Retrovirus Epidemiology Donor Study-II blood centers in Brazil. **Transfusion.**, [Malden], v. 52, n. 4, p. 870-879, 2012.

SCHLENKE, P. Pathogen inactivation technologies for cellular blood components: an update. **Transfus Med Hemother.**, [Graz], v. 41, n. 4, p. 309-325, 2014.

SCHMIDT, M. et al. Emerging Pathogens - How Safe is Blood? **Transfus Med Hemother.**, [S. l.], v. 41, n. 1, p. 10-17, 2014.

SCHREIBER, G. B. et al. The risk of transfusion-transmitted viral infections. The Retrovirus Epidemiology Donor Study. **N Engl J Med.**, Massachusetts, v. 334, n. 26, p. 1685-1690, 1996.

SELVARAJAH, S.; BUSCH, M. P. Transfusion transmission of HCV, a long but successful road map to safety. **Antivir Ther.**, [Lippstadt], v. 17, n. 7 Pt B, p. 1423-1429, 2012.

SHYMALA, V. Transfusion transmitted infections in thalassaemics: need for reappraisal of blood screening strategy in India. **Transfus Med.**, [S. l.], v. 24, n. 2, p. 79-88, 2014.

SONG, Y. et al. Prevalence and trend of major transfusion-transmissible infections among blood donors in Western China, 2005 through 2010. **PLoS One.**, [S. l.], v. 9, n. 4, p. e94528, 2014.

STRAMER, S. L. et al. Emerging infectious disease agents and their potential threat to transfusion safety. **Transfusion.**, [Malden], v. 49, Suppl. 2, p. 1s-29s, aug. 2009.

STRAMER, S. L.; DODD, R. Y. Transfusion-transmitted emerging infectious diseases: 30 years of challenges and progress. **Transfusion.**, [Malden], v. 53, n. 10 Pt 2, p. 2375-2383, 2013.

STRAMER, S. L. Current perspectives in transfusion-transmitted infectious diseases: emerging and re-emerging infections. **ISBT Sci Ser.**, [Gaithersburg], v. 9, n. 1, p. 30-36, 2014.

VAMVAKAS, E. C. The case against universal white blood cell reduction. **SBT Science Series.**, Ottawa, v. 1, n. 1, p. 64-72, aug. 2006.

WANG, J. et al. An analysis of risk factors for human immunodeficiency virus infection among Chinese blood donors. **Transfusion.**, [Malden], v. 53, n. 10 Pt 2, p. 2431-2440, 2013.

WANG, J. et. al. The persistence of hepatitis C virus transmission risk in China despite serologic screening of blood donations. **Transfusion.**, [Malden], v. 53, n. 10 Pt 2, p. 2489-2497, 2013.

WHO – World Health Organization. **Global Forum in association with the International Society of Blood Transfusion (ISBT) and International Haemovigilance Network.** Dubai: World Health Organization, 2012.

ANEXO

ANEXO A – PARECER COMITÊ DE ÉTICA

CENTRO UNIVERSITÁRIO
LUTERANO DE PALMAS -
ULBRA

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Monitoramento sorológico para doenças transmissíveis por transfusão em pacientes transfundidos no Hospital Geral Público de Palmas/Tocantins.

Pesquisador: Divino José Otaviano

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 21519813.7.0000.5516

Instituição Proponente: Centro Universitário Luterano de Palmas - ULBRA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 477.141

Data da Relatoria: 06/12/2013

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto de tese de mestrado profissional, com título: Monitoramento sorológico para doenças transmissíveis por transfusão em pacientes transfundidos no Hospital Geral Público de Palmas/Tocantins. É um estudo descritivo analítico, em que serão realizados e analisados os resultados de alguns dos testes sorológicos preconizados para doadores de sangue, previamente à primeira transfusão no HGPP. Serão avaliados sorologicamente para AIDS, hepatites B, hepatite C e sífilis em 500 pacientes que derem entrada no HGPP no período de agosto de 2013 a junho de 2014, para os quais forem prescritas transfusões independentes de já terem sido transfundidos anteriormente no hospital ou em outro serviço, antes de receber a transfusão. O objetivo será de se conhecer o perfil sorológico dos receptores antes do recebimento da transfusão. Conhecendo o seu estado sorológico para doenças transmissíveis pelo sangue, diminuirá as demandas de acusação de transmissão de doenças por transfusão isentando os serviços de hemoterapia destas acusações.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

- Analisar a possibilidade de implantação de um protocolo para traçar o perfil sorológico pré-transfusional para HIV, hepatite B, hepatite C e sífilis nos receptores de transfusão do HGPP.

Endereço: Av. Teotônio Segredo, 1501 Sul Sala 120
Bairro: Plano Diretor Sul **CEP:** 77.054-070
UF: TO **Município:** PALMAS
Telefone: (63)3219-8068 **Fax:** (63)3219-8005 **E-mail:** etica@ceulp.edu.br

CENTRO UNIVERSITÁRIO
LUTERANO DE PALMAS -
ULBRA

Continuação do Parecer: 477.141

Objetivo Secundário:

- Realizar os testes sorológicos para HIV, hepatite B, hepatite C e sífilis demonstrando a incidência de doenças transmissíveis pelo sangue na população de receptores de sangue. - Avaliar os custos destes exames, sua viabilidade financeira e logística para implantação desse protocolo e os benefícios obtidos com o conhecimento do estado sorológico dos receptores de sangue antes da primeira transfusão.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

A atual pesquisa pode incorrer em risco imediato ou tardio de ordem moral, psíquico ou social dos sujeitos envolvidos na pesquisa. Caso seja encontrado algum resultado positivo, para qualquer um dos agravos pesquisados, os envolvidos serão avisados através de seu médico assistente, que irá propor o seguimento para confirmação diagnóstica e será convidado a realizar o protocolo de tratamento proposto pelo Ministério da Saúde na rede pública em serviços referenciados. A pesquisa está autorizada pelo Núcleo de Ensino e Pesquisa do Hospital Geral Público de Palmas (HGPP) e pelo Estado do Tocantins, então desta forma caso aconteça de encontrar positividade para algum teste realizado, a diretoria clínica do HGPP será informada e tomará providências para dar o resultado ao paciente e providenciar o encaminhamento para realizar o diagnóstico definitivo e a iniciação de protocolo de tratamento, se o paciente estiver internado; caso tenha recebido alta, o serviço social do HGPP será adonado para realizar busca ativa do paciente e encaminhá-lo para o diagnóstico confirmatório e iniciar o tratamento.

Benefícios:

Com a análise dos dados pretende-se demonstrar, a importância da realização de testes sorológicos pré transfusionais em todos os receptores de sangue. Além disso, propiciará ao paciente/receptor, o conhecimento do seu estado sorológico, que em caso de reagente para alguma doença, caso não seja do seu conhecimento, iniciar-se-á o tratamento mais precocemente. Coletivamente, espera-se sensibilizar as autoridades que respondem pela política do sangue à nível nacional, pela importância de implementação de um protocolo de realização de testes sorológicos pré-transfusionais em todos os receptores de sangue, diminuindo imputações de culpa aos serviços e profissionais, por doenças adquiridas por transfusão.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é de suma importância para o segmento da saúde no que se refere ao monitoramento

Endereço: Av. Teotônio Segurado, 1501 Sul Sala 120
Bairro: Plano Diretor Sul CEP: 77.054-970
UF: TO Município: PALMAS
Telefone: (83)3219-8068 Fax: (83)3219-8005 E-mail: etica@ceulp.edu.br

CENTRO UNIVERSITÁRIO
LUTERANO DE PALMAS -
ULBRA

Continuação do Parecer: 477.141

sorológico para doenças transmissíveis por transfusão, portanto apresenta valor científico.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados todos os Termos exigidos na Resolução CNS 466/2012.

Recomendações:

Recomendamos a adequação do projeto apresentado no formato word com o postado na plataforma, pois existem diversas informações adicionais não constantes na proposta inicial do pesquisador.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto pode ser considerado apto eticamente para execução.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

PALMAS, 03 de Dezembro de 2013

Assinador por:
MÁRCIA MESQUITA VIEIRA
(Coordenador)

Endereço: Av. Teotônio Segurado, 1501 Sul Sala 120
Bairro: Plano Diretor Sul CEP: 77.054-070
UF: TO Município: PALMAS
Telefone: (63)3219-8068 Fax: (63)3219-8005 E-mail: etica@ceulp.edu.br