SORAIA MAFRA MACHADO

**Seguimento clínico de pacientes identificados como portadores do vírus
da hepatite C através da doação de sangue**

Dissertação apresentada à Faculdade
de Medicina da Universidade de São
Paulo para obtenção do título de
Mestre em Ciências

Programa de Doenças Infecciosas e
Parasitárias

Orientadora: Profa. Dra. Maria Cássia
Jacintho Mendes Corrêa

**São Paulo
2015**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Machado, Soraia Mafra

Seguimento clínico de pacientes identificados como portadores do vírus da hepatite C através da doação de sangue / Soraia Mafra Machado. -- São Paulo, 2015.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Doenças Infecciosas e Parasitárias.

Orientadora: Maria Cássia Jacintho Mendes Corrêa.

Descritores: 1.Hepatite C 2.Doadores de sangue 3.Seguimentos
4.Aconselhamento 5.Serviços de Saúde

USP/FM/DBD-045/15

*Dedico este trabalho a você, Letícia, filha querida, que chegará para
trazer luz, amor e alegria para minha vida.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, Elisa e Cyrillo, e ao meu irmão Guilherme por todo amor e apoio incondicionais.

À minha orientadora, Professora Doutora Maria Cássia Jacintho Mendes Corrêa, pela orientação neste trabalho e por seu exemplo de sabedoria, compreensão, dedicação, simplicidade e incentivo. O meu leal e carinhoso reconhecimento.

Ao enfermeiro Aparecido Braz por sua competência e companheirismo, por sempre ter estado ao nosso lado tentando solucionar os problemas, possibilitando a realização do presente estudo.

A todos que participaram em diferentes etapas da realização desse trabalho, pelo apoio e dedicação, sem os quais este estudo não poderia ter sido realizado:

Profa. Dra Ester Cerdeira Sabino

Dr César de Almeida-Neto

Dr João Renato Renato Rebello Pinho

Fátima Regina Marques Abreu

Ana Catharina de Seixas Santos Nastri

Aleia Faustina Campos

Fernanda Malta

Lígia Capuani

Patrícia Braga

Miriam Souza

Larissa Braz

Juliana Belizário

Roberta Carlucci

Ester Aquino

Equipe do Laboratório de Gastroenterologia e Hepatologia Tropical do
Departamento de Gastroenterologia do Instituto de Medicina Tropical

Equipe do Laboratório de Técnicas Especiais do Hospital Albert Einstein

Setores de Sorologia e de Informática da Fundação Pró-Sangue do Hemocentro
de São Paulo

A Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. pelo apoio financeiro na
realização do presente trabalho.

E a todos que contribuíram de forma direta ou indireta para a realização do
presente estudo.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação: Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3^a Ed. São Paulo: Serviços de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE GRÁFICOS

RESUMO

ABSTRACT

1 INTRODUÇÃO	3
1.1 O vírus da hepatite C e sua epidemiologia	3
1.2 Hepatite C e cuidado clínico	5
1.3 Mecanismos de transmissão do vírus da hepatite C e fatores de risco para sua aquisição	7
1.4 História natural da infecção pelo vírus da hepatite C.....	9
1.5 Hepatite C e doação de sangue	11
2 JUSTIFICATIVA	19
3 OBJETIVOS	23
3.1 Objetivo geral.....	23
3.2 Objetivos específicos.....	23
4 MÉTODOS.....	27
4.1 Desenho do estudo	27
4.2 População e local do estudo	27
4.3 Critérios de inclusão no estudo.....	27
4.4 Período do estudo	28
4.5 Seleção da amostra	28
4.6 Fontes de informação	30
4.7 Variáveis de estudo.....	31
4.8 Conceitos e definições.....	33
4.8.1 Conforme a participação no estudo	33
4.8.2 Conforme os desfechos clínicos	34
4.8.3 Conforme do <i>status</i> do acompanhamento médico após a doação	35
5 ANÁLISE DE DADOS.....	39
5.1 Análise bivariada	39

5.2 Análise multivariada	40
5.3 Organização do banco de dados e softwares utilizados.....	40
6 ASPECTOS ÉTICOS	43
7 RECURSOS FINANCEIROS	47
8 RESULTADOS	51
8.1 Caracterização dos doadores convidados a participar do estudo	51
8.2 Caracterização dos doadores não localizados	51
8.3 Caracterização dos doadores localizados e que se recusaram a participar do estudo.....	52
8.4 Caracterização dos casos de óbitos identificados entre os doadores	52
8.5 Doadores participantes do estudo	53
8.5.1 Características sociodemográficas dos participantes.....	54
8.5.2 Caracterização dos Desfechos clínicos	56
8.5.3 Linha de atendimento após o diagnóstico na doação de sangue.....	59
8.5.4 Análise dos pacientes que não receberam seguimento clínico adequado após a doação de sangue	61
8.6 Caracterização dos 676 participantes presenciais	62
8.6.1 Características sociodemográficas.....	62
8.6.2 Fatores de risco para aquisição do vírus da hepatite C.....	63
8.6.3 Fatores associados ao não acompanhamento clínico adequado	66
8.6.4 Principais características clínicas dos 676 participantes presenciais.....	69
9 DISCUSSÃO	75
10 CONCLUSÕES.....	85
11 ANEXOS	89
11.1 Anexo A – Carta de Convocação.....	89
11.2 Anexo B – Entrevista por Telefone	90
11.3 Anexo C – Entrevista Presencial	91
11.4 Anexo D – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	96
11.5 Anexo E – Consulta Médica.....	100
12 REFERÊNCIAS	105

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ALT	alanina aminotransferase
AST	aspartato aminotransferase
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AR	aviso de recebimento
BLyS/BAFF	estimulador do linfócito B/fator ativador do linfócito B
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CHC	carcinoma hepatocelular
ELISA	ensaio imuno-enzimático
HBV	vírus da hepatite B
HC	Hospital das Clínicas
HCV	vírus da hepatite C
HSH	homens que fazem sexo com homens
IL28B	interleucina 28B
IMT	Instituto de Medicina Tropical de São Paulo
LATE	Laboratório de Técnicas Especiais
NAT	testes de ácido nucléico
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	<i>odds ratios</i>
PCR	Reação em Cadeia de Polimerase
RIBA	teste de imunoblot recombinante
RNA	ácido ribonucléico
RP	razão de prevalência
SIM	Sistema de Informação Sobre Mortalidade

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Algoritmo para testagem e liberação de bolsas de sangue.....	12
Figura 2	Seleção da amostra de participantes do estudo	30
Figura 3	Retorno dos doadores convidados a participar do estudo	53
Figura 4	Linha de atendimento clínico após o diagnóstico na doação de sangue	60

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Distribuição dos 781 pacientes participantes do estudo segundo características sexo, idade e ano de doação. Fundação Pró-Sangue do Hospital das Clínicas de São Paulo, 1994 a 2012.....	55
Tabela 2	Comparação entre os grupos de doadores de sangue do estudo segundo características sexo e ano de doação. Fundação Pró-Sangue do Hospital das Clínicas de São Paulo, 1994 a 2012.....	56
Tabela 3	Distribuição dos desfechos clínicos dos 781 participantes do estudo.	56
Tabela 4	Desfecho clínico dos 781 pacientes conforme o tipo de entrevista realizada. Fundação Pró-Sangue do Hospital das Clínicas de São Paulo, 1994 a.....	58
Tabela 5	Linha de atendimento após a doação dos 282 pacientes, conforme o tipo de participação no estudo. Fundação Pró-Sangue do Hospital das Clínicas de São Paulo, 1994 a 2012.....	60
Tabela 6	Motivos do não acompanhamento adequado de 282 pacientes. Fundação Pró-Sangue do Hospital das Clínicas de São Paulo, 1994 a 2012.....	61
Tabela 7	Prevalência de não acompanhamento adequado conforme o tipo de entrevista realizada. Fundação Pró-Sangue do Hospital das Clínicas de São Paulo, 1994 a 2012.....	62
Tabela 8	Distribuição dos 676 participantes presenciais do estudo segundo características sociodemográficas. Fundação Pró-Sangue do Hospital das Clínicas de São Paulo, 1994 a 2012.....	63
Tabela 9	Fatores de risco para aquisição da hepatite C entre os 676 participantes da entrevista presencial. Fundação Pró-Sangue do Hospital das Clínicas de São Paulo, 1994 a 2012.....	64
Tabela 10	Distribuição dos 676 pacientes da entrevista presencial segundo hábitos sexuais. Fundação Pró-Sangue do Hospital das Clínicas de São Paulo, 1994 a 2012.....	65
Tabela 11	Distribuição dos 676 pacientes da entrevista presencial segundo antecedentes pessoais. Fundação Pró-Sangue do Hospital das Clínicas de São Paulo, 1994 a 2012.....	65

Tabela 12	Distribuição dos 676 pacientes em entrevista presencial segundo diferentes características e não acompanhamento adequado, na análise univariada. Fundação Pró-Sangue do Hospital das Clínicas de São Paulo, 1994 a 2012.....	66
Tabela 13	Distribuição dos 676 pacientes em entrevista presencial segundo diferentes características e não acompanhamento clínico adequado, na análise univariada. Fundação Pró-Sangue do Hospital das Clínicas de São Paulo, 1994 a 2012.....	67
Tabela 14	Distribuição dos 676 pacientes em entrevista presencial segundo possíveis fatores de risco para hepatite C e não acompanhamento clínico adequado, na análise univariada. Fundação Pró-Sangue do Hospital das Clínicas de São Paulo, 1994 a 2012.....	68
Tabela 15	Estimativas das razões de prevalência de acompanhamento inadequado no grupo presencial pelo modelo de regressão múltipla de Poisson.	69
Tabela 16	Resultados de exames laboratoriais dos pacientes da entrevista presencial. Fundação Pró-Sangue do Hospital das Clínicas de São Paulo, 1994 a 2012.....	70
Tabela 17	Distribuição dos genótipos do vírus da hepatite C entre os pacientes da entrevista presencial. Fundação Pró-Sangue do Hospital das Clínicas de São Paulo, 1994 a 2012.....	71
Tabela 18	Graus de fibrose hepática das biópsias hepáticas de 287 pacientes da entrevista presencial. Fundação Pró-Sangue do Hospital das Clínicas de São Paulo, 1994 a 2012.....	72

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	Distribuição do número de doadores convidados a participar do estudo conforme o ano de doação de sangue51
Gráfico 2	Distribuição dos doadores conforme participação no estudo e o ano de doação54
Gráfico 3	Distribuição dos 781 pacientes participantes conforme idade e tipo de participação no estudo55

RESUMO

Machado SM. *Seguimento clínico de pacientes identificados como portadores do vírus da hepatite C através da doação de sangue* [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

INTRODUÇÃO: Atualmente a hepatite C é um importante problema de saúde pública em todo o mundo. Uma característica dessa infecção é o fato de que menos da metade dos indivíduos infectados conhece seu status de portador, consequência de fatores associados às dificuldades de diagnóstico e de acesso à assistência médica e ao tratamento. Por sua vez, a triagem sorológica realizada no momento da doação de sangue possibilita a oportunidade de identificar indivíduos assintomáticos e incluí-los num seguimento. A Fundação Pró-Sangue, do Hemocentro de São Paulo, realiza triagem para hepatite C desde 1992. Nos últimos 20 anos, cerca de três mil doadores foram diagnosticados pela triagem, porém pouco se sabe sobre o acompanhamento médico recebido por estes indivíduos e seus desfechos clínicos. **OBJETIVOS:** Os objetivos do presente estudo foram: descrever as características do seguimento clínico de pacientes identificados como infectados pelo vírus da hepatite C através da doação de sangue em um serviço de referência; descrever as características sociodemográficas, clínicas e laboratoriais destes doadores; estimar a proporção de doadores de sangue que não receberam acompanhamento clínico adequado após o diagnóstico; identificar os fatores associados ao não acompanhamento clínico adequado dessa população. **MÉTODOS:** Desenvolveu-se um estudo descritivo de pacientes infectados pela hepatite C identificados através de doação de sangue da Fundação Pró-Sangue. O diagnóstico da infecção pelo VHC foi realizado através de identificação de anticorpo anti-VHC por técnica imuno-enzimática (ELISA) e confirmação através de teste de imunoblot (RIBA), em segunda amostra coletada, no período compreendido entre 1994 a 2012. Os pacientes foram convidados a participar do estudo através do envio de cartas e de telefonemas. As variáveis analisadas durante as entrevistas, por meio de questionário padronizado, foram: demográficas, uso prévio de drogas, transfusão de sangue, consumo de álcool, hábitos sexuais, comorbidades e variáveis relativas ao conhecimento do status sorológico da hepatite C, ao seguimento clínico e à terapia medicamentosa. Análise multivariada foi realizada para identificar fatores associados à falta de encaminhamento para consulta ou perda de seguimento clínico. **RESULTADOS:** Entre os 2952 doadores de sangue convidados, 781 (26%) concordaram em participar: 57% do sexo masculino, idade média de 47 anos. A principal via de aquisição da hepatite C foi transfusão de sangue anterior (32%). Um total 282 pacientes (36% da coorte estudada [IC 95% 32,7 – 39,6]) não receberam adequado seguimento clínico após o diagnóstico na doação. As principais causas do não seguimento clínico foram a falta de compreensão da necessidade desse acompanhamento (para 71%) ou dificuldades de acesso a serviços de saúde. Após análise multivariada, estiveram associados ao não seguimento adequado: sexo

masculino ($p < 0,001$), cor de pele não branca ($p < 0,001$), idade abaixo de 50 anos ($p < 0,001$) e menor escolaridade ($p = 0,024$). **CONCLUSÕES:** Uma proporção significativa de pacientes com hepatite C, identificados após doação, não recebeu acompanhamento clínico adequado após o diagnóstico e não foi encaminhada para tratamento específico. Os motivos mais frequentes foram: a falta de compreensão, pelos pacientes, da necessidade de cuidados clínicos e falta de acesso aos serviços de saúde. Acreditamos que nossos resultados reforçam a necessidade e a importância de aconselhamento médico adequado no momento do diagnóstico. Reforçam também a necessidade de implementação de estratégias educacionais e de políticas públicas que ampliem o acesso dos pacientes a serviços e tratamentos disponíveis.

Descritores: Hepatite C; Doadores de sangue; Seguintes; Aconselhamento; Serviços de saúde.

ABSTRACT

Machado SM. *Clinical follow-up of patients identified as carriers of the hepatitis C virus through blood donation* [Dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2015.

BACKGROUND: Hepatitis C is a major public health problem worldwide. A characteristic of this infection is the fact that less than half of infected people know their carrier status, as a result of factors associated with barriers to diagnosis and access to healthcare services and specific treatment. On the other hand, serological screening at the time of blood donation provides the opportunity to identify asymptomatic individuals and include them in a follow-up. The Fundação Pro-Sangue de São Paulo, conducts screening for hepatitis C since 1992. Over the past 20 years, about three thousand donors were diagnosed by serological screening, but little is known about the medical care received by these individuals and their clinical outcomes. **OBJECTIVE:** The objectives of the present study were as follows: to describe the characteristics of the clinical follow-up of patients identified as infected with hepatitis C through blood donation in a reference service; to describe the demographic and clinical characteristics of this group of patients; to estimate the proportion of blood donors who did not receive proper clinical follow-up after diagnosis; to identify the factors associated with inadequate follow-up. **METHODS:** A descriptive study of patients infected with hepatitis C identified through blood donation at Fundação Pro-Sangue de São Paulo. Patients were identified as anti-HCV positive using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and confirmed by immunoblot recombinant assay (RIBA), from 1994 to 2012. Patients were invited to participate in the study by letters and phone calls. Variables analyzed during the interviews to patients through a standardized questionnaire were: demographic, previous use of drugs, blood transfusion, alcohol consumption, sexual behavior, comorbidities, and variables related to awareness of hepatitis C serological status, clinical follow-up and drug therapy. Multivariate analysis was conducted to identify factors associated with the lack of medical consultation or loss to clinical follow-up. **RESULTS:** Among 2952 invited blood donors, 781 (26%) agreed to participate: 57% male, mean age of 47 years. The main route of acquisition of hepatitis C was the previous blood transfusion (32%). A total 282 patients (36% of the study cohort [95% CI 32.7 to 39.6]) did not receive proper follow-up or treatment after diagnosis. The main reasons for interruption of clinical follow-up were not understanding the need of medical care (to 71%) or obstacles to access to healthcare services. In multivariate analysis, were associated with inadequate follow-up: male gender ($p < 0.001$), non-white skin color ($p < 0.001$) and age below 50 years ($p < 0.001$) and low education level ($p = 0.024$). **CONCLUSIONS:** An important proportion of patients identified through blood donation did not receive proper clinical follow-up after diagnosis and were not referred for specific treatment. The most frequent reasons were: lack of understanding, by patients, of the need for clinical care and barriers to access

health services. We believe that our results reinforce the need and the importance of proper medical advice at diagnosis of this infection. Our findings also reinforce the need to implement educational strategies and public policies that increase patient access to available services and treatments.

Descriptors: Hepatitis C; Blood donors;; Follow-up studies; Counseling; Health services.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 O vírus da hepatite C e sua epidemiologia

O vírus da hepatite C (HCV) foi isolado em 1989 por Choo e colaboradores¹. Até então, a doença era reconhecida como hepatite não-A não-B, a qual passou a ser identificada durante a década de 70 após relatos de quadros de hepatite aguda associados a transfusões de sangue nos Estados Unidos. Nesta época, as taxas de hepatite pós-transfusional alcançavam até 17% das transfusões, sendo que 78 a 92% dos casos eram representados pela hepatite não-A não-B².

O vírus da hepatite C é um vírus RNA, pertencente ao gênero *Hepacivirus*, da família *Flaviviridae*, sendo classificado em seis genótipos e mais de 80 subtipos^{3,4}.

Atualmente, estima-se que a infecção pelo vírus da hepatite C esteja presente em cerca de 170 milhões de indivíduos em todo o mundo, aproximadamente 3% da população mundial⁵. A prevalência é altamente variável, com maiores taxas em países em desenvolvimento. As estimativas de prevalência mais validadas são fornecidas por estudos populacionais, porém estes dados não são disponíveis em muitos países. Desta forma, as prevalências locais são estimadas baseadas em pesquisas com populações selecionadas, como as de doadores de sangue. Com base nestes estudos, as menores prevalências para HCV são encontradas no Reino Unido e Escandinávia, 0,01 a 0,1%; taxas pouco maiores são encontradas em países da Europa Ocidental e na América do Norte (0,2 a 0,5%)^{6,7}. Prevalência intermediária é relatada em regiões do Leste Europeu, Mediterrâneo, partes da Ásia e na África (1-5%)^{6,7}. A mais alta prevalência é encontrada no Egito, com taxas de 17 a 26%^{6,7}.

Dados da Organização Mundial de Saúde apontam o Brasil como país de endemicidade intermediária para hepatite C, com prevalência desta infecção entre 1 a 5%^{5,7}.

Por outro lado, estudos nacionais baseados em população de doadores de sangue, previamente triada, evidenciam prevalências inferiores à estimada pela Organização Mundial da Saúde⁸. Inquérito realizado pela Sociedade Brasileira de Hepatologia, publicado em 1999, revelou uma prevalência de 1,23% de positividade para anti-HCV⁹.

Além disso, a prevalência entre doadores de sangue no Brasil vem diminuindo, como evidenciado por Almeida-Neto e colaboradores, que em 2013 publicaram uma taxa de 0,19%. Tal fato, pode ser explicado por melhorias na seleção dos doadores de sangue e nas condições socioeconômicas da população¹⁰. Baseados em pesquisa de soroprevalência na população geral, Focaccia e colaboradores estimaram uma prevalência de 1,42% de carreadores do vírus na cidade de São Paulo, com as taxas aumentando com a idade, alcançando 3,5% em indivíduos com mais de 30 anos de idade¹¹.

Segundo o último Boletim Epidemiológico publicado pelo Ministério da Saúde, a prevalência de positividade sorológica para a hepatite C no Brasil, avaliada entre os anos de 2005 a 2009, na faixa etária entre 10 e 69 anos, foi de 1,38% (IC 95% 1,12%-1,64%), o que corresponde a uma endemicidade baixa para esse agravo¹². Na última década, foram notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação, o Sinan, 82.041 casos confirmados de hepatite C no Brasil (anti-HCV reagente e HCV-RNA detectável), a maioria dos quais nas Regiões Sudeste (67,3%) e Sul (22,3%). A taxa de detecção foi de 5,4 por 100.000 habitantes em 2010. No Brasil, a notificação compulsória dos casos de hepatite C teve início em 1996¹².

Em relação à distribuição da soroprevalência conforme os Estados, as maiores taxas foram observadas nos Estados da região Norte (2,1%) e a região Nordeste, por sua vez, mostrou a mais baixa prevalência de positividade para o anti-HCV (0,7%)¹². As regiões Centro-Oeste, Sudeste e Sul apresentaram taxas intermediárias (1,3%, 1,3% e 1,2%, respectivamente)¹². Quanto à distribuição por genótipo viral, no Brasil predomina o genótipo 1, responsável por cerca de 65% dos casos e seguido pelos genótipos 3 e 2 (respectivamente com 30,2% e 4,6%)¹³. A frequência dos genótipos mostrou-se ser estatisticamente diferente entre as regiões brasileiras; em todas as regiões, o genótipo 1 foi o mais frequente (51,7 a 74,1%), alcançando a mais alta prevalência no Norte do país; o genótipo 2 foi mais prevalente na região Centro-Oeste (11,4% dos casos), especialmente no Mato Grosso (25,8%), enquanto o genótipo 3 foi mais frequentemente detectado na região Sul (43,2%)¹³. Os genótipos 4 e 5 foram raramente encontrados, apenas relatados casos na região Sudeste, em São Paulo¹³.

Diversos trabalhos mostram que a incidência da infecção pelo vírus C vem diminuindo em alguns países nas últimas duas décadas. Nos Estados Unidos, de acordo com os dados do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) a incidência da

infecção teve seu pico em 1992, com 2,4 casos por 100.000 habitantes. Em 2009, esta taxa foi de 0,3 casos por 100.000 habitantes, representando uma queda de 88%¹⁴. A redução de incidência da hepatite C também é descrita em alguns grupos considerados de maior risco, como usuários de drogas injetáveis em países como Canadá e Holanda^{15,16}. Esses países adotam programas de redução de danos, os quais fornecem seringas estéreis e descartáveis, desestimulando o compartilhamento destes instrumentais¹⁶.

A Organização Mundial da Saúde estima que por ano ocorram 350.000 a 500.000 mortes decorrentes de doenças hepáticas associadas à hepatite C⁵. No Brasil, entre 2000 e 2001, foram declarados no Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) 30.931 óbitos por hepatite C, sendo 16.896 como causa básica e 14.035 como causa associada. A maioria destes óbitos ocorreu nas regiões Sudeste (57,5%) e Sul (25,5%). No país, a partir do ano 2000, o coeficiente de mortalidade por hepatite C (considerando como causa básica) por 100.000 habitantes apresentou aumento, atingindo o valor de 1,0 em 2007 e mantendo-se estável até 2010. Este coeficiente é maior na população masculina; em 2010 foi de 1,2 no sexo masculino, enquanto no feminino foi de 0,8¹².

1.2 Hepatite C e cuidado clínico

Uma característica da infecção pelo vírus da hepatite C é o fato de que menos da metade dos indivíduos infectados conhece seu status de portador^{17,18}. Vários fatores estão envolvidos, como os relacionados às características clínicas da infecção, como seu caráter assintomático ou oligossintomático, fatores associados às dificuldades diagnósticas e aqueles relacionados às dificuldades de acesso à assistência médica e ao tratamento específico^{14,17}. Consequentemente, reduzida parcela dos portadores de hepatite C crônica recebem terapia adequada. Nos Estados Unidos, estima-se que entre os pacientes diagnosticados, menos de 30% são tratados com as medicações disponíveis¹⁷.

Com o objetivo de ampliar as taxas de detecção de portadores da doença, atualmente, sociedades médicas e órgãos como o CDC realizam campanhas e divulgam estratégias com o objetivo de ampliar as taxas de detecção de portadores da doença. Recentemente, o CDC publicou a recomendação para que todos os adultos norte-

americanos, nascidos entre 1945 e 1965 sejam testados para hepatite C, independentemente de relatarem fatores de risco reconhecidos como associados à aquisição da infecção¹⁹. Tal recomendação é baseada nos dados registrados entre 1999 e 2008, nos quais três quartos dos pacientes diagnosticados como portadores de hepatite C, nos Estados Unidos, nasceram entre os anos de 1945 e 1965, acarretando uma prevalência de 4,3% entre pessoas de 40 a 49 anos de idade no período de 1999 a 2002 (prevalência maior que entre adultos nascidos em outros anos)¹⁹. A importância do diagnóstico precoce, ainda na fase assintomática da doença, também é ressaltada pela Organização Mundial da Saúde (OMS), em recente Manual, publicado em 2014²⁰. Esta última publicação, direcionada particularmente aos países de baixa renda, recomenda a expansão dos serviços de testagem sorológica e de tratamento, abordando os desafios logísticos e financeiros encontrados e as principais formas de intervenção nos sistemas de saúde destes países²⁰.

Além do não reconhecimento da infecção, outros fatores comprometem a adequada assistência clínica aos portadores de hepatite C²¹. Um dos fatores reconhecidos como um obstáculo ao cuidado da hepatite C é o estigma social da doença, isto é, sua associação a comportamentos não aceitáveis pelas sociedades, como o uso de drogas ilícitas²¹.

O adequado cuidado dos pacientes com hepatite C é comprometido principalmente pelas dificuldades de acesso aos serviços especializados e aos tratamentos disponíveis, mesmo nos países desenvolvidos²². Nos Estados Unidos, estima-se que apenas 38% dos indivíduos com hepatite C estejam em seguimento clínico, 11% recebem tratamento e 6% alcançam cura²². Na Europa, recente publicação discutiu as barreiras ao tratamento da hepatite C, descrevendo uma taxa média de 57% de indivíduos infectados não tratados no continente²³. As maiores taxas foram encontradas na Romênia (89%) e foram atribuídas ao custo das medicações e à falta de recursos financeiros; nos demais países europeus, os fatores relacionados às baixas taxas de tratamentos oferecidos foram: restrições diretas e indiretas associadas ao medicamento interferon-alfa (custos e efeitos colaterais, principalmente) e antecedentes de uso de drogas e abuso no consumo de álcool²³.

Nos Estados Unidos, o Centro para Prevenção e Controle de Doenças, CDC, reconhecendo a necessidade de se aumentar o número de indivíduos com hepatite C recebendo assistência médica, criou um programa que fornece a médicos clínicos gerais

a capacidade de diagnosticar, manejar e tratar a infecção pelo vírus da hepatite C²⁴. Esse programa, que teve como alvo populações com risco elevado de infecção (nascidas entre os anos de 1945 e 1965) e que vivem em áreas rurais, compreendeu medidas educacionais fornecidas aos clínicos gerais, a possibilidade de discussão de casos com especialistas, através de videoconferências e se propõe a ser um modelo de estratégia para aumentar a capacidade de atendimento aos portadores de hepatite C²⁴.

Outros obstáculos descritos no contexto do cuidado clínico do paciente com hepatite C, principalmente em populações vulneráveis, como em usuários de drogas injetáveis são: baixa percepção da necessidade de tratamento, coexistência de doenças mentais que contraindicam terapias com interferon, relutância na realização de biópsia hepática e medo dos efeitos colaterais das medicações²⁵.

Atualmente, vários trabalhos têm ressaltado a importância de se conhecer as etapas da linha de atendimento da hepatite C (também chamada de cascata de cuidado) e as barreiras presentes em cada etapa²⁶. Esta cascata pode ser compreendida em cinco etapas: 1) acesso a testes de screening para hepatite C; 2) vínculo aos serviços de saúde especializados; 3) recebimento do resultado dos testes; 4) avaliação da decisão de tratamento; 5) aderência e conclusão da terapia da hepatite C²⁷.

Linas e colaboradores demonstraram, seguindo modelo matemático, que a perda de seguimento ao longo desta cascata de cuidado reduz a efetividade da terapia da hepatite C em cerca de 75% dos casos, enquanto que intervenções visando a melhorias ao longo desta cascata são custo-efetivas em relação aos desfechos de tratamento da hepatite C²⁷.

1.3 Mecanismos de transmissão do vírus da hepatite C e fatores de risco para sua aquisição

A transmissão do vírus da hepatite C é decorrente, de forma geral, de exposição a sangue contaminado, principalmente por exposição percutânea, transfusão de sangue e/ou hemocomponentes e transplante de doadores infectados. A transmissão desse vírus por transfusão sanguínea e órgãos transplantados diminuiu drasticamente desde a obrigatoriedade do teste para detecção de anti-HCV na triagem sorológica dos doadores de sangue, no início dos anos da década de 90^{28,29}. Atualmente, com o uso de testes de detecção de ácido nucléico (NAT) e consequente estreitamento de período de janela

entre infecção e detecção de cerca de 60 dias (com o uso de testes sorológicos) para 3 a 5 dias, estima-se que ocorra um caso de transmissão de HCV para cada um milhão de transfusões sanguíneas¹⁴. Entretanto, a transmissão associada à transfusão de sangue sem adequada triagem sorológica ainda é frequente em alguns países em desenvolvimento²⁰. De acordo com o boletim publicado pela OMS em 2011, 39 países (a maioria na África Subsaariana e na Ásia) ainda não realizam pesquisa de agentes transmitidos pelo sangue de forma rotineira nas transfusões de sangue²⁰.

Nos últimos anos, uso de drogas ilícitas injetáveis e, eventualmente o uso intranasal dessas drogas, têm sido considerados os principais mecanismos de transmissão do HCV⁷. Nos Estados Unidos, os fatores de risco relacionados a maior risco de aquisição do HCV entre os usuários de drogas incluem: o uso frequente, o compartilhamento de instrumentos de aplicação, o uso de cocaína e o uso de drogas por mais de 5 anos⁷. Conforme dados da OMS, a prevalência global estimada de hepatite C entre usuários de drogas injetáveis é de 67%²⁰. No Brasil, as publicações relatam prevalências da infecção entre usuários de drogas de até 36%³⁰.

Outros mecanismos de transmissão do HCV também são descritos, porém com menor impacto epidemiológico, tais como: tatuagem, piercing, compartilhamento de lâminas, nosocomial, atividade sexual de risco e transmissão materno-fetal.

Acidentes com agulhas em ambiente hospitalar constituem aproximadamente 3% de risco para transmissão de hepatite C^{31, 32}. Em países de baixa renda, a transmissão no ambiente hospitalar está associada à utilização compartilhada de instrumentos contaminados e a não adesão às normas de precauções universais no contato com sangue e secreções contaminadas²⁰. Já a transmissão entre pacientes em centros de diálise é decorrente da maior exposição desse grupo de pacientes a sangue contaminado e da contaminação ambiental³³. Estratégias como a segregação de pacientes infectados em salas separadas e a adesão às boas práticas para prevenção de infecções têm levado à redução dos casos de transmissão em unidades de hemodiálise³³.

A transmissão materno-fetal varia de 4 a 8% entre as mulheres sem infecção pelo vírus HIV, podendo alcançar taxas de até 25% na presença da co-infecção HIV-HCV²⁰. Quanto à transmissão sexual, esta é infrequente em casais heterossexuais, sendo mais comum, em indivíduos HIV-positivos, particularmente em homens que fazem sexo com homens (HSH)²⁰. Recentemente, foram descritos surtos de hepatite C entre HSH na Europa, Austrália e Estados Unidos, provavelmente associados às práticas sexuais não

seguras²⁰. Indivíduos heterossexuais infectados pelo HIV, com parceiros sexuais infectados pelo VHC têm maior risco de aquisição do vírus C, o que pode ser decorrente da transmissão sexual ou da exposição ao sangue pelo uso não reportado de drogas injetáveis ou inaladas²⁰. Da mesma forma, fatores associados às alterações da integridade da mucosa genital, como úlceras, doenças sexualmente transmissíveis e lesões traumáticas facilitam a transmissão da hepatite C via sexual¹⁴.

A presença de infecção pelo HIV ou pelo vírus da hepatite B (HBV) é fator de risco para o VHC, uma vez que estas infecções compartilham as mesmas vias de transmissão²⁰. Outros grupos de risco para hepatite C incluem os portadores de tuberculose e indivíduos encarcerados, já que estas populações também são mais expostas a outros fatores como uso de drogas, tatuagens e comportamentos sexuais de risco²⁰.

1.4 História natural da infecção pelo vírus da hepatite C

Quanto à história natural da infecção pelo vírus C, após a contaminação, do tempo de exposição até a soroconversão para anti-HCV, ocorre um período que varia de cinquenta dias a nove meses^{34,35}.

Durante a fase aguda da infecção, cerca de 20 a 30% dos indivíduos apresentam sintomas inespecíficos como dor abdominal, febre, fadiga, falta de apetite, náuseas e vômitos. A maioria, no entanto, é assintomática ou apresenta sintomatologia leve, dificultando o diagnóstico. Entre os pacientes com infecção aguda, 75 a 80% permanecerão infectados cronicamente^{34,35,36}. O clareamento viral espontâneo está associado a diversos fatores, ocorrendo mais frequentemente em indivíduos que apresentaram sintomatologia mais evidente na fase aguda, menor carga viral durante o quadro clínico e um menor pico dos níveis de anti-HCV; e, quando ocorre, aproximadamente 80% dos pacientes apresentam a negatificação do RNA viral no período de 3 meses do início dos sintomas³⁷.

Nos portadores da infecção crônica, a doença se manifesta de forma insidiosa, com ausência de sinais ou sintomas. Os níveis séricos das aminotransferases (ALT) apresentam elevações intermitentes em cerca de 60-70% dos pacientes³⁶.

Cerca de 20% desenvolverão quadros graves da doença, como progressão para cirrose e descompensação da doença hepática, caracterizada por sinais de hipertensão portal e alterações sistêmicas. Em média, 1 a 5% dos pacientes com infecção crônica desenvolve carcinoma hepatocelular (CHC)^{36,38}. A progressão histológica para fibrose e consequentes cirrose e /ou carcinoma hepatocelular está relacionada a alguns fatores, como sexo, com pior evolução no sexo masculino, idade na época da contaminação, sendo mais grave quando adquirida após a quarta década, e a etnia, onde negros e hispânicos apresentam uma maior prevalência de quadros graves, quando comparados a indivíduos caucasianos. A carga infectante também está relacionada a uma pior evolução da hepatite C. Os genótipos do vírus, por sua vez, determinam respostas distintas ao tratamento, com pior resposta no subtipo 1^{35,36,38}. Estudos genéticos têm demonstrado que polimorfismos estão associados à resposta à terapia antiviral, como os relacionados ao gene da interleucina 28B (IL28B)^{39,40}.

Outros fatores têm sido estudados como preditores de uma evolução mais severa. O BLyS/BAFF (estimulador do linfócito B/fator ativador do linfócito B), citocina da família dos fatores de necrose tumoral, tem seus níveis séricos elevados nos pacientes com hepatite C crônica e níveis mais elevados desde o início da infecção podem indicar evolução para cronicidade⁴¹.

Entre os fatores de risco associados à progressão da hepatite C para quadros mais severos estão o alcoolismo, o tabagismo, o diabetes mellitus tipo 2 (por fatores relacionados a resistência insulínica, inflamação e síndrome metabólica), e a co-infecção com os vírus HIV e da hepatite B, frequentes, por compartilharem as mesmas causas de transmissão. Os níveis séricos de ALT têm sido utilizados como marcadores da severidade da doença, embora pacientes possam apresentar fibrose hepática ao longo do tempo, com níveis normais ou discretamente elevados de ALT^{42, 43, 44}.

Em relação à evolução para carcinoma hepatocelular, a prevalência estimada deste desfecho nos portadores de hepatite C crônica varia de 0,7 a 1,3%³⁸. No Brasil, o estudo apresentado por Carrilho e colaboradores mostrou que, diferentemente do que era apontado em estudos previamente publicados, a principal etiologia da doença hepática dos pacientes portadores de hepatocarcinoma é a infecção crônica pelo vírus C⁴⁵. Nas regiões Sul e Sudeste do país, enquanto a hepatite B foi responsável por 20% dos casos diagnosticados de hepatocarcinoma, a hepatite C esteve associada a aproximadamente

60% dos casos, evidenciando, assim, o impacto desta infecção como fator de risco para doença hepática terminal e câncer^{45, 46}.

Embora a frequência de novos casos da hepatite C tenha diminuído na última década, a carga cumulativa da doença, derivada das infecções adquiridas nos últimos 50 anos, é substancial e vem aumentando⁴⁷. Acrescentam-se ao alto índice de cronicidade da doença, as dificuldades para seu diagnóstico e tratamento e a inexistência, nos dias atuais, de uma vacina para hepatite C e de profilaxia pós-exposição para prevenção de novos casos^{6,35}. Considera-se desta forma, a existência de um reservatório mundial estimado em 170 milhões de indivíduos com possibilidade de evolução para cirrose hepática e carcinoma hepatocelular, constituindo um sério problema de saúde pública⁵. As características da infecção pelo vírus da hepatite C, como a apresentação assintomática ou oligoassintomática na fase aguda, assim como o fato de os quadros crônicos serem também raramente sintomáticos e o estágio de doença hepática terminal poder levar mais de três décadas para se desenvolver, tornam a identificação e o seguimento de seus portadores um desafio na prática assistencial⁴⁶.

1.5 Hepatite C e doação de sangue

O reconhecimento de portadores do vírus da hepatite C, aparentemente sãos, durante a triagem sorológica realizada no momento da doação de sangue, a qual teve seu início na década de 90, possibilitou a oportunidade de identificar indivíduos assintomáticos. Além da identificação desses pacientes, foi possível incluí-los num seguimento que permitiu o aprofundamento do conhecimento da história natural desta infecção, ou seja, a avaliação da proporção de clearance viral e cronificação da infecção. Foi possível também conhecer os fatores de risco para sua aquisição e cronificação e avaliação dos desfechos clínicos e histológicos a longo prazo⁴⁸. São dos estudos realizados a partir da análise de doadores de sangue sãos, assim como da análise de receptores de hemocomponentes contaminados, que provêm os *insights* relacionados à patogênese da hepatite C, fornecendo à comunidade científica conhecimentos para novas estratégias diagnósticas, terapêuticas e de vacinas⁴⁹.

No Brasil, o teste para detecção de anti-HCV tornou-se obrigatório na triagem sorológica dos bancos de sangue em 1993, embora alguns hemocentros tenham introduzido esta rotina mais precocemente, em 1992²⁸.

No país, os procedimentos hemoterápicos são regulamentados pelo Ministério da Saúde e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, a Anvisa⁵⁰. A legislação brasileira vigente, redefinida pela última Portaria do Ministério da Saúde publicada em 2013, determina a obrigatoriedade de exames laboratoriais de alta sensibilidade a cada doação, para detecção de marcadores para as infecções passíveis de transmissão pelo sangue: sífilis; doença de Chagas; hepatite B; hepatite C; AIDS; e HTLV I/II⁵¹. Conforme estabelecido na legislação, para cada infecção citada deve ser seguido algoritmo laboratorial específico e o sangue total e seus componentes não serão transfundidos antes da obtenção de resultados finais não reagentes/negativos nos testes realizados⁵¹.

Para a hepatite C, os testes para detecção recomendados são: 1) detecção do anticorpo contra o vírus da hepatite C ou detecção combinada de anticorpo + antígeno do HCV e 2) detecção de ácido nucléico (NAT) do HCV⁵¹. Pelas normas brasileiras, para a testagem da hepatite C em doadores de sangue e o destino do sangue doado, deve-se seguir o algoritmo descrito na Figura 1, abaixo:

FONTE: Portaria Nº2.176 de 12 de novembro de 2013 - Ministério da Saúde

Figura 1 – Algoritmo para testagem e liberação de bolsas de sangue

Em relação à realização dos testes NAT, tanto para o vírus da hepatite C quanto para o vírus da imunodeficiência humana – HIV- a regulamentação da introdução desta tecnologia nos bancos de sangue brasileiros, públicos ou privados, teve seu início em 2002⁵². Como já evidenciado em diversos trabalhos, a incorporação de testes de biologia molecular na triagem laboratorial dos doadores de sangue diminui o período de janela imunológica da infecção, aumentando a segurança transfusional^{14,52,53}. Devido ao alto custo da implantação dos testes NAT e da necessidade de uma reestruturação física e organizacional dos laboratórios das unidades hemoterápicas, a Anvisa determinou, em 2004, a implantação gradativa destes testes nos serviços de hemoterapia públicos, processo que se tornou obrigatório na Hemorrede brasileira em 2013^{50, 51}.

Na Fundação Pró-Sangue/Hemocentro de São Paulo, a detecção de ácido nucléico do vírus da hepatite C na triagem dos doadores teve seu início em maio de 2011, com uso de tecnologia nacional de Reação em Cadeia de Polimerase em tempo real (RT PCR), pela utilização de testes desenvolvidos junto a Bio-Manguinhos/Fiocruz⁵⁴. A triagem sorológica utiliza ensaio imunoenzimático, Elisa de terceira geração (ORTHO HCV 3.0) e a confirmação é feita por técnica de immunoblot (CHIRON RIBA HCV 3.0)⁵⁴.

Além dos testes sorológicos, as normas brasileiras determinam que toda doação seja precedida de avaliação clínico-epidemiológica criteriosa dos candidatos à doação. Esta avaliação tem como objetivo identificar candidatos que apresentem infecções agudas ou crônicas que possam causar risco para os receptores dos componentes do seu sangue⁵¹. Os indivíduos são considerados definitivamente inaptos se tiverem antecedente de hepatite viral após os onze anos (desde que não confirmada hepatite viral A) ou antecedente clínico, laboratorial ou história atual de infecção pelos agentes das hepatites B e C, HIV ou HTLV⁵¹. Outro fator de inaptidão definitiva é a história atual ou progressa de drogas injetáveis ilícitas; drogas usadas por via nasal e anabolizantes injetáveis sem prescrição médica são causas de contra-indicação à doação por período de 12 meses a partir da data da última utilização⁵¹. Hábitos sexuais considerados de risco, procedimentos invasivos e antecedente de transfusão contra-indicam a doação por período de 12 meses⁵¹.

De acordo com a Portaria vigente, em seu artigo 137, uma das competências atribuídas ao serviço de hemoterapia é “convocar e orientar o doador com resultados de testes reagentes (positivo ou inconclusivo), encaminhando-o a serviços assistenciais

para confirmação do diagnóstico e/ou acompanhamento e tratamento. Caso o doador com resultados de testes reagentes (positivo ou inconclusivo) não compareça para a coleta de segunda amostra e/ou orientações, o serviço de hemoterapia comunicará ao órgão de vigilância em saúde competente”⁵¹.

Assim como em outros países, no Brasil, muitos estudos também utilizaram os dados obtidos da população de doadores de sangue para prover informações referentes à epidemiologia e à história natural da infecção na população brasileira. Com o propósito de conhecer o estágio da fibrose hepática, a relação entre fibrose e genótipo e os fatores epidemiológicos de brasileiros doadores de sangue voluntários com hepatite C, o trabalho publicado por Silva e equipe descreveu o acompanhamento de 100 pacientes que doaram sangue entre os anos de 1997 e 1999, grupo formado predominantemente por indivíduos do sexo masculino⁵⁵. Aplicando questionário clínico, realizando exames e biópsia hepática destes indivíduos, a autora descreveu alta proporção de doadores com um fator de risco para hepatite C identificado (quase 90% dos 100 participantes), sendo que 48% relataram uso da medicação Gluconergan^R com agulhas compartilhadas⁵⁵. Em relação aos dados histológicos, a maioria (63%) dos pacientes submetidos à biópsia apresentaram grau 0 e 1 de fibrose pela classificação Metavir, evidenciando significativa associação entre a severidade da fibrose hepática com os níveis de aminotransferases. Não encontrou associação entre genótipo e os estágios de fibrose⁵⁵.

Outro estudo brasileiro, publicado por Narciso-Schavon e colaboradores, descreveu as diferenças entre os doadores com anti-HCV positivo do sexo feminino e masculino, uma vez que mulheres frequentemente são a minoria dos doadores de sangue e os estudos que avaliam esta população refletem, portanto, as características de pacientes do sexo masculino⁵⁶. Entre as características epidemiológicas, encontrou que as mulheres apresentam maior prevalência de antecedente de transfusão como fator de aquisição da infecção, além da menor prevalência de histórico de drogadição. Os doadores do sexo feminino também apresentam menores médias de valores de enzimas hepáticas e menor proporção de fibrose hepática maior ou igual ao grau 2, assim como apresentam uma maior taxa de clearance viral espontâneo⁵⁶.

Desta forma, obtém-se na triagem sorológica dos Bancos de Sangue, a oportunidade de identificar os indivíduos assintomáticos que precisam de acompanhamento médico e, que de outra forma, não teriam o conhecimento da doença e não seriam encaminhados para receber a assistência necessária.

O trabalho publicado por Suman e colaboradores, avaliou a importância do aconselhamento pós-teste em um país em desenvolvimento como a Índia⁵⁷. Os 355 doadores de sangue relatados neste estudo, os quais tiveram sorologia positiva na triagem da doação de sangue, se sentiam saudáveis e não imaginavam apresentar qualquer enfermidade. Estes indivíduos foram motivados a realizar a doação de sangue por razões altruístas e mostraram-se agradecidos por terem sido convocados e avisados. Receberam informações de como prevenir a transmissão da infecção aos familiares, além do encaminhamento para acompanhamento médico⁵⁷.

No Japão, Matsuo e colaboradores, apresentando os dados de seguimento a longo prazo de doadores de sangue identificados como portadores de hepatite C, mostraram que o diagnóstico durante a doação de sangue, seguido por um programa de saúde com acompanhamento regular destes pacientes e com a indicação de tratamento no momento adequado, está associado a melhores desfechos clínicos e melhores resultados do tratamento antiviral⁵⁸.

Se considerarmos, conforme demonstrado por Strauss, que uma das principais barreiras à assistência médica aos pacientes com hepatites crônicas na América Latina é o não reconhecimento e diagnóstico da doença⁵⁹, inferimos que a triagem sorológica realizada pelos Bancos de Sangue que, a princípio tem como principal objetivo a prevenção de transmissão de agentes infecciosos via hemocomponentes, pode também contribuir para este reconhecimento, ao identificar os portadores de hepatite C e, conseqüentemente, ter o papel de inserir estes indivíduos nos serviços de assistência médica de referência.^{59,60} Além de oferecer a oportunidade de diagnóstico da infecção, os bancos de sangue devem oferecer adequado aconselhamento e encaminhar os doadores, agora pacientes, para os centros especializados, uma vez que a maioria necessitará de um seguimento clínico a longo prazo⁶¹. Os centros especializados no seguimento e tratamento da hepatite C devem, por sua vez, estar preparados para receber esta demanda.

2 JUSTIFICATIVA

2 JUSTIFICATIVA

A Fundação Pró-Sangue, do Hemocentro de São Paulo, realiza triagem para hepatite C desde início da década de 90. Desde então, os candidatos a doação de sangue que apresentam resultado positivo para hepatite C recebem aconselhamento e são encaminhados para seguimento clínico nos serviços de referência disponíveis. Nos últimos 20 anos, cerca de três mil doadores foram diagnosticados através deste processo de triagem sorológica.

Pouco se sabe sobre o acompanhamento médico recebido por estes indivíduos e seus desfechos clínicos após o diagnóstico na doação de sangue.

Como já citado, diversos trabalhos da literatura internacional descrevem as barreiras encontradas na assistência aos pacientes com hepatite C, como o não reconhecimento da infecção pelos seus portadores, desconhecimento quanto às suas implicações e as dificuldades de acesso aos serviços especializados, aos exames complementares exigidos para confirmação e estadiamento da doença e às terapias disponíveis. Não temos, até o presente momento, estudos brasileiros descrevendo o atual cenário dos portadores de hepatite C.

Desta forma, a realização do presente estudo objetiva fornecer informações referentes a toda a linha de atendimento destes doadores, desde a compreensão da doença ao acesso ao seu tratamento. Este conhecimento torna-se fundamental para a implantação de estratégias educacionais e de políticas públicas, principalmente no atual contexto em que novos agentes antivirais, com elevadas taxas de cura e apresentando custos também elevados, estão em desenvolvimento.

3 OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Descrever as características do seguimento clínico de pacientes identificados como infectados pelo vírus da hepatite C através da doação de sangue em um serviço de referência.

3.2 Objetivos específicos

- Descrever as características sociodemográficas destes doadores;
- Descrever os diferentes desfechos clínicos dessa população após a doação de sangue;
- Descrever a linha de atendimento destes pacientes após a doação de sangue;
- Estimar a proporção de doadores de sangue que receberam e os que não receberam acompanhamento clínico adequado após o diagnóstico de infecção pelo vírus da hepatite C;
- Descrever as causas do não acompanhamento clínico adequado;
- Identificar os fatores associados ao não acompanhamento clínico adequado;
- Descrever as principais características clínicas e laboratoriais dessa população após a doação de sangue.

4 METODOS

4 MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo descritivo das características de uma população de doadores de sangue.

4.2 População e local do estudo

Foram convidados a participar do estudo indivíduos doadores de sangue da Fundação Pró-Sangue, do Hemocentro de São Paulo, que atendidos no período de 1994 a 2013 foram identificados como pacientes infectados pelo vírus da hepatite C.

A Fundação Pró-Sangue é uma instituição pública, vinculada à Secretaria de Estado da Saúde e ao Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Criada em 1984, a Fundação Pró-Sangue é hoje o maior hemocentro da América Latina, coletando e processando mensalmente cerca de 12.000 bolsas de sangue que têm como destino mais de 100 instituições de saúde, entre elas o Hospital das Clínicas, Instituto do Coração e Instituto do Câncer de São Paulo. A Fundação Pró-Sangue desenvolveu e implementou em 1994 o “Sistema Ciclo do Sangue”. Esse Sistema tem o objetivo de aumentar a segurança e agilizar o processamento das informações dos doadores, assim como de todas as fases do processo de doação, fornecimento e estocagem dos hemocomponentes. Por esse sistema foi possível localizar os registros de pacientes doadores de sangue e com confirmação do diagnóstico de infecção pelo vírus da hepatite C.

4.3 Critérios de inclusão no estudo

Foram incluídos no estudo:

- ✓ doadores de sangue entre 1994 e 2013 e

- ✓ doadores de sangue com confirmação diagnóstica para hepatite C

A confirmação do diagnóstico se fazia através de protocolo específico do serviço, que à época consistia de identificação de anticorpo anti-VHC identificado por técnica imuno-enzimática (ELISA) na primeira amostra da doação e posterior confirmação através de teste de imunoblot (RIBA), numa segunda amostra coletada (amostra de repetição)⁴⁵.

4.4 Período do estudo

A busca dos pacientes para o presente estudo teve início em março de 2012, com o envio das primeiras cartas-convite. A inclusão dos pacientes no estudo deu-se até outubro de 2013.

4.5 Seleção da amostra

Inicialmente procedeu-se à consulta ao “Sistema Ciclo do Sangue”, que contém as informações relativas a endereço e telefones dos doadores que tiveram diagnóstico de infecção pelo vírus da hepatite C realizado entre 1994 a 2013. Essa consulta nos permitiu a identificação dos sujeitos de pesquisa para a realização do presente estudo.

Após a identificação dos sujeitos de estudo, enviamos a cada sujeito identificado, carta-convite para participação em nossa pesquisa (Anexo A). As cartas foram postadas ao longo do período do estudo, com o envio das primeiras em março de 2012 e término em junho de 2013.

Inicialmente, optamos por enviar cartas, categorizadas como “carta- registrada”, isto é, com emissão de documento comprobatório de postagem pelos Correios e contendo um aviso de recebimento (AR). Este tipo de serviço permite comprovação da entrega da correspondência, uma vez que um formulário de AR é devolvido ao remetente com a assinatura da pessoa que a recebeu.

Conforme protocolo dos Correios, para cada destinatário foram realizadas até três tentativas de entrega pelos Correios. As primeiras 1.540 cartas (enviadas de março de

2012 a outubro de 2012) foram registradas e com AR e estas foram enviadas para os doadores de 2000 a 2007.

Após este período, optamos por enviar cartas registradas sem o AR. Portanto, aos doadores dos anos 1994 a 1999 e aqueles dos anos 2008 a 2013 foi enviada uma carta sem o AR, ou seja, sem a assinatura da pessoa a quem esta foi entregue. Para os doadores em que o AR retornado à Fundação indicou que o destinatário estava ausente e a correspondência não pode ser entregue, enviamos uma segunda carta-convite, desta vez sem a necessidade de assinatura do morador da residência, podendo ser deixada na caixa de correios.

Todas as cartas que, por algum motivo, não foram entregues aos destinatários, retornaram a nós com o motivo assinalado e carimbado por um dos funcionários dos Correios. Dentre as possíveis causas, constavam: “mudou-se”, “desconhecido”, “recusado”, “endereço insuficiente”, “não existe o número indicado”, “falecido”, “ausente” e “não procurado”.

Além do envio da carta, também tentamos contato telefônico com os doadores para convidá-los a participar do estudo. Para tal, utilizamos o número registrado no Sistema Ciclo do Sangue à época da doação ou o número encontrado por pesquisa no portal eletrônico da empresa “Telefonica”, em seu guia de assinantes. Uma vez feito o contato telefônico e encontrando-se o antigo doador, realizávamos uma explicação sobre a pesquisa e o convite para comparecer ao Hospital das Clínicas (HC). Caso o paciente não pudesse comparecer, este era convidado para responder uma breve entrevista por telefone (Entrevista por Telefone - Anexo B).

Os pacientes que, após receberem a correspondência ou após o contato telefônico, aceitaram participar da pesquisa de forma presencial, foram agendados para comparecer à Fundação Pró-Sangue do HC em data previamente agendada para uma entrevista com duração de cerca de 30 minutos (Entrevista Presencial - Anexo C).

A entrevista e o questionário foram aplicados por um dos membros da equipe de pesquisadores, treinados para esse fim. Após a entrevista, procedemos à coleta de exames de sangue, também realizada por profissional da enfermagem da nossa equipe.

A estes pacientes solicitava-se a apresentação de documentos de identificação (RG e CPF) no dia da entrevista e jejum de 12 horas para a coleta dos exames laboratoriais. Antes dos procedimentos, os pacientes receberam e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo D).

Após a entrevista presencial e a coleta de exames de sangue, era agendado um retorno ao ambulatório da Divisão de Moléstias Infecciosas e Parasitárias, em aproximadamente 30 dias, para que os pacientes pudessem receber e conhecer os resultados de seus exames e serem encaminhados para seguimento clínico, se necessário.

A busca e identificação dos participantes do estudo é sumarizada na Figura 2.

Figura 2 – Seleção da amostra de participantes do estudo

4.6 Fontes de informação

As fontes das informações analisadas no presente estudo estão elencadas abaixo:

- ✓ Sistema “Ciclo do Sangue”
- ✓ Informações dos Correios
- ✓ Questionário das entrevistas presenciais e por telefone
- ✓ Sistema de Informação de Mortalidade do Ministério da Saúde (SIM)
- ✓ Consulta clínica
- ✓ Exames laboratoriais

4.7 Variáveis de estudo

✓ **Entrevista presencial**

A entrevista presencial (Anexo C) foi aplicada pela equipe de pesquisadores antes da coleta dos exames, constituída por dois enfermeiros e um médico infectologista, treinados para a realização da entrevista de forma padronizada. Esta entrevista seguiu o roteiro de um questionário que contemplou questões relacionadas às seguintes variáveis:

- sociodemográficas;
- relativas aos fatores de risco para transmissão de hepatite C
- relativas ao conhecimento do status sorológico da hepatite C
- relativas ao seguimento clínico
- relativas à terapia medicamentosa
- relativas à realização de biópsia hepática
- relativas ao consumo de álcool ao longo da vida
- relativas ao uso de substâncias ilícitas antes da doação de sangue
- relativas aos hábitos sexuais ao longo da vida

✓ **Entrevista por telefone**

Os pacientes que não puderam ou não quiseram comparecer à Fundação Pró-Sangue para participar do estudo e aceitaram responder uma breve entrevista por telefone foram questionados em relação às seguintes variáveis (Anexo B):

- relativas ao conhecimento do status sorológico da hepatite C
- relativas à procura de serviço médico
- relativas ao tratamento

✓ **Exames laboratoriais**

Foram obtidas amostras e estas enviadas ao Laboratório Central do Hospital das Clínicas, ao Instituto de Medicina Tropical de São Paulo (IMT) e ao Laboratório de Técnicas Especiais (LATE) do Hospital Albert Einstein. Os seguintes exames foram realizados:

- quantificação e identificação do genótipo viral (RNA-VHC por PCR em tempo real – COBASTaqman, com faixa de linearidade de quantificação de 43 a 19.100.000 UI/ml), realizados pelo Instituto de Medicina Tropical de São Paulo (IMT) e pelo Laboratório de Técnicas Especiais (LATE) do Hospital Albert Einstein.
- dosagem de aminotransferases (AST e ALT), fosfatase alcalina, gama glutamil transferase, bilirrubinas totais e frações, hemograma completo, alfa-fetoproteína, albumina e coagulograma e sorologia para o vírus B. Estes exames foram realizados pelas técnicas padronizadas no Laboratório Central do Hospital das Clínicas, as quais são:
 - aminotransferases, fosfatase alcalina e gama glutamil transferase: método cinético automatizado
 - bilirrubinas totais e frações: método colorimétrico automatizado
 - hemograma completo: método automatizado, microscopia e coloração panóptica
 - alfa-fetoproteína: eletroquimioluminescência
 - albumina: método colorimétrico automatizado
 - coagulograma: método quick modificado
 - sorologia para vírus B: ensaio imunoenzimático por micropartículas, quantitativo e automatizado (MEIA – Abbott).

✓ **Consulta clínica**

Após a entrevista presencial e a coleta de sangue, uma consulta médica era agendada para os pacientes num prazo médio de 30 dias.

Aos pacientes, era solicitado que levassem exames laboratoriais, anatomopatológicos ou de imagem prévios, caso tivessem. Os pacientes foram atendidos no Ambulatório de Moléstias Infecciosas e Parasitárias do Hospital das Clínicas, por um dos médicos participantes da pesquisa. Durante a consulta, os resultados dos exames laboratoriais foram transmitidos aos pacientes, assim como foram feitos esclarecimentos em relação à hepatite C, atual status do paciente, necessidade ou não de seguimento e possíveis dúvidas existentes. Seguiu-se um roteiro pré-

estabelecido (Anexo E), com anamnese e exame físico. As variáveis analisadas foram:

- relativas à presença de sinais ou sintomas relacionados à infecção pelo VHC
- relativas à presença de comorbidades
- relativas aos resultados dos exames laboratoriais ou de imagem analisados atuais ou pregressos

Ao final da consulta médica, os pacientes foram encaminhados para seguimento clínico pertinente ou orientados a retornar para seu médico de origem, caso já estivesse em acompanhamento médico. Para atendimento daqueles pacientes não inseridos em nenhum outro serviço de referência, era agendada consulta em unidade ambulatorial criada para esse fim na Divisão de Moléstias Infecciosas e Parasitárias do HC-FMUSP.

4.8 Conceitos e definições

4.8.1 Conforme a participação no estudo

Os sujeitos de nosso estudo puderam então ser classificados como: 1-participantes presenciais; 2-participantes por telefone; 3-doadores que recusaram participação; 4-doadores não localizados; 5-casos de óbito.

Essas classificações seguiram as seguintes definições:

PARTICIPANTES PRESENCIAIS: vieram ao HC para responder ao questionário pessoalmente e realizaram coleta de sangue para realização de exames laboratoriais pertinentes;

PARTICIPANTES POR TELEFONE: justificaram o motivo do não comparecimento ao HC e aceitaram responder a um breve questionário por telefone;

RECUSAS MANIFESTAS: pacientes que recusaram a receber a carta enviada (informação contida no aviso de recebimento. O termo “Recusa” é preenchido na própria correspondência pelos funcionários dos Correios e esta é devolvida à Fundação Pró-Sangue) ou que recusaram a participar da pesquisa a partir de contato telefônico;

NÃO LOCALIZADOS: aqueles sobre os quais não obtivemos nenhum tipo de informação, apesar das tentativas de contato, acima descritas;

CASOS DE ÓBITO: a informação relativa ao falecimento dos sujeitos do estudo foi obtida através das seguintes formas:

- ✓ Informação obtida pelo serviço dos Correios (cartas que retornaram com o termo “Falecido” assinalado pelos funcionários dos Correios ao entregar a carta no endereço do destinatário);
- ✓ Informação obtida através de contato telefônico com familiares;
- ✓ Informação obtida através do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM). Os dados do SIM, fornecidos pelo Ministério da Saúde, contendo os registros de indivíduos brasileiros maiores de 18 anos que faleceram no período de 2001 a 2009 foram integrados ao banco de dados dos doadores da Fundação Pró-Sangue identificados com portadores de hepatite C para a verificação do status destes doadores. Para cruzamento dos dados do SIM com os dados da Fundação Pró-Sangue, utilizou-se o RECLINK-III, software desenvolvido para, de forma probabilística, permitir a comparação dos registros e identificar de forma acurada a presença de dois ou mais registros do mesmo indivíduo. Este programa computacional gera códigos fonéticos para as variáveis a serem comparadas e pareadas (nome, nome da mãe, sexo e data de nascimento). Conforme a concordância das variáveis cruzadas em pares, são calculados escores que indicam maior ou menor probabilidade de ocorrência de um verdadeiro cruzamento de dados em entre os bancos integrados. Tal processo, já validado, apresenta alta acurácia, com sensibilidade de 94% e especificidade de 100%⁶².

4.8.2 Conforme os desfechos clínicos

Os pacientes que participaram da pesquisa foram categorizados conforme os desfechos clínicos abaixo:

Cura espontânea: pacientes com RNA-VHC indetectável por técnica de PCR, em pelo menos duas amostras com intervalo mínimo de 30 dias, na ausência de tratamento específico;

Cura por tratamento: pacientes com RNA-VHC indetectável por técnica de PCR, após período mínimo de 6 meses do término do tratamento específico;

Em seguimento especializados: pacientes com RNA-VHC detectável por técnica de PCR e que na ocasião da participação no estudo recebiam assistência quanto à hepatite C em serviços especializados;

Não recebem seguimento especializado: pacientes com RNA-VHC detectável por técnica de PCR e que na ocasião da participação no estudo não estavam em seguimento da hepatite C em serviço especializado;

Caso não claro: pacientes que participaram pela entrevista por telefone, porém não forneceram informações completas sobre seu status clínico.

4.8.3 Conforme do *status* do acompanhamento médico após a doação

Pacientes que receberam seguimento clínico adequado após o diagnóstico na doação: pacientes que após o diagnóstico na doação de sangue, foram orientados e encaminhados para acompanhamento, recebendo assistência clínica e laboratorial para: confirmação da infecção crônica, avaliação quanto à necessidade de seguimento clínico e/ou de tratamento e terapia medicamentosa, quando indicada;

Pacientes que não receberam seguimento clínico adequado após o diagnóstico na doação: este grupo de pacientes inclui: aqueles que não receberam ou não compreenderam a informação sobre seus status sorológico após a doação e aqueles que, apesar de orientados, não procuraram assistência médica ou que perderam o acompanhamento médico ao longo dos anos, por motivos diversos.

5 ANÁLISE DE DADOS

5 ANÁLISE DE DADOS

Inicialmente efetuou-se a análise descritiva das frequências das características sociodemográficas, clínicas e laboratoriais de todos os participantes da pesquisa. Os resultados foram apresentados em tabelas de frequências para as variáveis qualitativas. No que tange às variáveis quantitativas, foram feitas estimativas das medidas de tendência central e de dispersão.

Posteriormente, efetuou-se a descrição dos desfechos clínicos dessa população.

Calculou-se, então, a prevalência de doadores de sangue que receberam e dos que não receberam acompanhamento clínico adequado após o diagnóstico de infecção pelo vírus da hepatite C na doação de sangue e seus respectivos intervalos com 95% de confiança (IC 95%). O mesmo cálculo foi realizado separadamente para os indivíduos contatados por telefone e para aqueles que compareceram ao hospital para responder o questionário. Os resultados obtidos foram comparados pela distribuição binomial.

5.1 Análise bivariada

Em seguida foi realizada análise para identificar os fatores associados à ocorrência de acompanhamento clínico não adequado no grupo da entrevista presencial.

Em estudos de corte transversal com desfechos binários, a associação entre exposição e desfecho é estimada pela razão de prevalência (RP). Quando é necessário ajustar para potenciais variáveis de confusão, normalmente são usados modelos de regressão logística que produzem estimativas de *odds ratios* (OR). Porém, quando o risco é alto, o OR não é uma boa aproximação da RP, sendo, nesses casos, inadequado o seu uso^{63,64,65}.

Neste estudo, considerando a elevada prevalência encontrada nos dados avaliados para o acompanhamento não adequado entre os indivíduos do grupo presencial (39,8%), estimou-se a RP e seus respectivos intervalos de confiança (IC95%) para a análise bivariada sobre a relação entre diversas variáveis e o desfecho acompanhamento clínico não adequado.

5.2 Análise multivariada

As variáveis que, à análise bivariada, apresentaram valor de p inferior a 0,20 foram selecionadas para análise multivariada utilizando o modelo de regressão de Poisson com variância robusta. O processo de modelagem foi iniciado com a variável que apresentava o menor valor de p à análise bivariada e, em seguida, foram acrescentadas sucessivamente as demais com valor de p inferior a 0,20, permanecendo no modelo final apenas as variáveis com nível descritivo inferior a 0,05 ($p < 0,05$). Finalmente foram estimadas as RPs para cada uma das variáveis do modelo final, com seus respectivos intervalos de confiança (IC 95%).

Neste estudo adotou-se nível de significância de 5%.

5.3 Organização do banco de dados e softwares utilizados

Os dados foram inseridos no programa Excel, por dupla digitação e analisados no programa estatístico STATA versão 13.0 (StataCorp LP, College Station, Texas, USA).

6 ASPECTOS ÉTICOS

6 ASPECTOS ÉTICOS

O presente projeto já foi analisado e aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (Cappesq), em dezembro de 2011, sob o número 8583.

7 RECURSOS FINANCEIROS

7 RECURSOS FINANCEIROS

A realização do presente projeto foi viabilizada através de doação específica para esse fim obtida pela responsável e coordenadora do projeto, a Profa. Dra. Maria Cássia Mendes Corrêa. O patrocinador foi Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.

8 RESULTADOS

8 RESULTADOS

8.1 Caracterização dos doadores convidados a participar do estudo

Foram inicialmente identificados 2.952 doadores no *Sistema Ciclo do Sangue*.

No período de março de 2012 a junho de 2013, foram enviadas 3.055 cartas-convite a esses pacientes identificados.

Esta população é constituída por 1.904 homens (64%) e 1.048 mulheres, os quais foram doadores entre os anos de 1994 e 2013. A distribuição conforme o ano de doação destes pacientes é mostrada no gráfico 1.

Gráfico 1 – Distribuição do número de doadores convidados a participar do estudo conforme o ano de doação de sangue

8.2 Caracterização dos doadores não localizados

Dos 2.952 doadores a quem foi enviado a carta-convite, não se obteve resposta de 2.043 (69%).

Para 1.684 destes doadores foi tentado contato telefônico, ao menos uma ligação para o número registrado no Sistema Ciclo do Sangue e/ou para o número encontrado via busca no guia de assinantes, no endereço eletrônico da empresa “Telefonica”.

Através da informação registrada pelos Correios, sabe-se que algumas cartas não chegaram a seus destinatários, pois 667 delas retornaram à Fundação Pró-Sangue. Os motivos assinalados foram: “remetente ausente”, “desconhecido”, “mudou-se”, “carta não entregue por endereço inexistente/incompleto”.

A maior parte dos doadores não localizados é do sexo masculino (1.359; 66%) e 1.280 (63%) foram doadores na década de 90.

8.3 Caracterização dos doadores localizados e que se recusaram a participar do estudo

Foram 14 (0,5%) manifestações de recusa em participar da pesquisa. Treze doadores (8 homens e 5 mulheres; 12 doaram sangue entre 2000 e 2010 e 1 foi doador na década de 90) foram contactados por telefone, informados quanto ao estudo e à possibilidade de realizar entrevista presencial ou por telefone, mas recusaram qualquer forma de participação. Um doador, sexo masculino, doação em 1997, nos enviou email informando o não interesse no estudo.

Oito cartas foram devolvidas pelo motivo “recusa no recebimento”.

8.4 Caracterização dos casos de óbitos identificados entre os doadores

Obteve-se a informação de 114 óbitos (4%) nesta população de doadores. Oitenta e oito registros foram encontrados no banco brasileiro de mortalidade, 25 casos foram informados por familiares pelo contato telefônico e 6 cartas retornaram com o termo “falecido” assinalado pelos Correios. Os óbitos foram mais frequentes nos homens (89 registros; 78%) e nos doadores da década de 90 (68% dos falecidos).

8.5 Doadores participantes do estudo

Dos 2.952 doadores convidados, 781 (26%) aceitaram participar do presente estudo. Destes, 676 compareceram à Fundação Pró-Sangue para entrevista presencial, coleta de exames e consulta médica e 105 responderam o questionário por telefone.

A figura 3 sintetiza o retorno obtido após o envio das cartas e dos telefonemas.

Figura 3 - Retorno dos doadores convidados a participar do estudo

No gráfico abaixo, encontra-se a distribuição dos pacientes conforme o ano da doação de sangue e a participação no estudo. Como “não participantes”, estão incluídos aqueles não localizados e recusas manifestas.

Gráfico 2 – Distribuição dos doadores conforme participação no estudo e o ano de doação

8.5.1 Características sociodemográficas dos participantes

As características sociodemográficas dos 781 pacientes que participaram do estudo são apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1 – Distribuição dos 781 pacientes participantes do estudo segundo características sexo, idade e ano de doação. Fundação Pró-Sangue do Hospital das Clínicas de São Paulo, 1994 a 2012

Variáveis	Pacientes	
	N	%
Sexo		
feminino	337	43
masculino	444	57
Idade*		
≤ 50 a	430	55
> 50 a	350	45
média (dp)	47,7 (11,4)	
mediana (mín - máx)	48 (25 - 75)	
Ano de doação*		
1994 a 1999	335	43
2000 a 2005	339	43
2006 a 2012	106	14

* 1 dado ignorado

A distribuição destes pacientes conforme a faixa etária e o tipo de participação (presencial x por telefone) pode ser observada no gráfico abaixo:

Gráfico 3 – Distribuição dos 781 pacientes participantes conforme idade e tipo de participação no estudo

Os 781 pacientes participantes, os quais foram efetivamente estudados, podem ser comparados aos demais doadores em relação às variáveis sexo e ano de doação, as quais são conhecidas de todos os doadores. Verificou-se que há maior frequência de doadores do sexo masculino e que doaram no período 2000 a 2012 no grupo que aceitou participar do estudo quando comparado ao grupo não participante ($p < 0,001$).

A Tabela 2 a seguir sintetiza esta comparação:

Tabela 2 – Comparação entre os grupos de doadores de sangue do estudo segundo características sexo e ano de doação. Fundação Pró-Sangue do Hospital das Clínicas de São Paulo, 1994 a 2012

Variáveis	Doadores Participantes		<i>p</i>
	NÃO nº (%)	SIM nº (%)	
Sexo			<0,001
masculino	1457 (67,1)	444 (56,9)	
feminino	714 (32,9)	337 (43,1)	
Ano de doação			<0,001
1994 a 1999	1359 (62,6)	335 (42,9)	
2000 a 2012	812 (37,4)	446 (57,1)	

8.5.2 Caracterização dos Desfechos clínicos

O desfecho clínico dos participantes do estudo está sumarizado na Tabela 3.

Tabela 3 - Distribuição dos desfechos clínicos dos 781 participantes do estudo. Fundação Pró-Sangue do Hospital das Clínicas de São Paulo, 1994 a 2012

DESFECHO CLÍNICO	N DE PACIENTES (%)
Cura espontânea	101 (13%)
Cura por tratamento	170 (22%)
Em seguimento especializado	262 (34%)
• Naive	118
• tratamento sem resposta	124
• em tratamento atual	20
Não recebem seguimento	244 (31%)
Caso não claro	4 (0%)

Dos 781 entrevistados, 244 (31%) não estavam, no momento da entrevista, recebendo assistência médica em relação à hepatite C. Destes 244 pacientes, 224, no dia da consulta médica do estudo, foram encaminhados para seguimento (216 pacientes foram encaminhados para consulta no Ambulatório de Moléstias Infecciosas e Parasitárias do HC, enquanto 8 solicitaram carta de encaminhamento para serviço de saúde mais próximo de suas residências). Vinte pacientes, apesar da necessidade de acompanhamento médico, não foram encaminhados para serviços especializados. Os motivos foram: 6 pacientes não compareceram à consulta médica para receber os resultados de exames e encaminhamentos e 14 pacientes foram informados da necessidade de avaliação médica, mas recusaram qualquer encaminhamento (11 pacientes foram entrevistados por telefone e 3 compareceram à consulta médica, receberam os resultados de exames e as orientações mas não desejaram encaminhamento).

Dentre os 262 pacientes que referiram, estar em seguimento médico especializado para hepatite C, 20 recebiam tratamento medicamentoso no período da entrevista, 118 nunca receberam terapia e 124 tinham antecedente de tratamento (um ou mais) sem resposta virológica. Três pacientes do sexo masculino foram submetidos a transplante hepático.

Quatro casos entrevistados por telefone não ficaram claros quanto ao desfecho clínico.

Analisando os desfechos clínicos conforme o tipo de participação no estudo (presencial x por telefone), observa-se que o desfecho clínico diferiu com significância estatística ($p < 0,001$) entre estes dois grupos. Há maior proporção de cura por tratamento e de pacientes em seguimento especializado entre os entrevistados por telefone. Enquanto que entre os participantes presenciais há maior proporção de pacientes que não recebem atendimento médico, conforme evidencia a tabela 4.

Tabela 4 – Desfecho clínico dos 781 pacientes conforme o tipo de entrevista realizada. Fundação Pró-Sangue do Hospital das Clínicas de São Paulo, 1994 a 2012

Desfecho clínico	Entrevista presencial N (%)	Entrevista por telefone N (%)	<i>p</i>
			<0,001
Cura espontânea	92 (14%)	9 (9%)	
Cura por tratamento	139 (21%)	31 (30%)	
Em seguimento especializado	212 (31%)	50 (48%)	
• <i>naive</i>	96	22	
• <i>tratamento sem resposta</i>	103	21	
• <i>em tratamento atual</i>	13	7	
Não recebem seguimento	233 (34%)	11 (10%)	
Caso não claro	0 (0%)	4 (4%)	

Como mostrado nas tabelas acima, dos 781 pacientes entrevistados, 170 (22%) apresentaram cura após tratamento (131 participantes presenciais e 39 participantes por telefone).

Foram 359 pacientes submetidos a algum tipo de terapia medicamentosa (300 presenciais e 59 por telefone). Deste total, 20 estavam recebendo a terapia no momento da entrevista (13 presenciais e 7 por telefone) e 97 relataram mais de um tratamento iniciado (86 presenciais e 11 por telefone).

Portanto, ao menos, 456 tratamentos foram efetuados para os pacientes do estudo. Destes, há informação de 431 tratamentos recebidos, os quais foram:

- ✓ Interferon convencional em monoterapia: 15
- ✓ Interferon convencional e ribavirina: 190
- ✓ Interferon peguilado monoterapia: 1
- ✓ Ribavirina monoterapia: 2
- ✓ Interferon peguilado e ribavirina: 220
- ✓ Interferon peguilado, ribavirina e inibidor de protease: 3

Dos 300 pacientes entrevistados presencialmente e que receberam tratamento, 40 referiram não ter completado o curso programado de tratamento e a causa mais frequente da interrupção foi o aparecimento de efeitos colaterais.

Também dos pacientes presenciais, 15 informaram que tiveram indicação de tratar, porém não o fizeram. É conhecido o motivo de 6 pacientes: um não desejou,

apesar da indicação; um não conseguiu os medicamentos, um não conseguiu marcar consultas e três estavam, no período da entrevista, aguardando a liberação das medicações.

8.5.3 Linha de atendimento após o diagnóstico na doação de sangue

Do total de 781 pacientes entrevistados, 49 (6%) referiram que não foram informados sobre a hepatite C, na época em que doaram sangue. Dentre os pacientes informados sobre seu *status*, 21 (3%) referiram não ter recebido qualquer orientação a respeito.

Daqueles pacientes informados e orientados após a doação (total de 711 pacientes), 42 (5%) inicialmente não procuraram qualquer serviço de saúde. Os motivos da não procura de atendimento médico serão relatados a seguir.

Desta forma, foram 70 pacientes (49 + 21) não informados e/ou não orientados quanto à hepatite C e 42 pacientes que, apesar de orientados a procurar serviço médico, não o fizeram, resultando em um total de 112 pacientes (14% dos participantes) que inicialmente não receberam seguimento clínico adequado após o diagnóstico na doação.

Dos 669 pacientes que após serem orientados, procuraram serviço médico para acompanhamento clínico, 170 (25%) relataram perdas do seguimento médico ao longo dos anos e não recebiam assistência médica relativa à hepatite C quando participaram do presente estudo.

Desta forma, 282 pacientes (36% da coorte estudada [IC 95% 32,7 – 39,6]) não receberam adequado seguimento clínico após o diagnóstico na doação de sangue. Esses pacientes terão suas características analisadas em separado, em item a seguir.

A linha de atendimento clínico após a doação de sangue pode ser visualizada na Figura 4.

Figura 4 – Linha de atendimento clínico após o diagnóstico na doação de sangue

Na Tabela 5, as etapas da linha de atendimento destes 282 pacientes que não receberam adequado seguimento clínico são apresentadas conforme o tipo de entrevista realizada pelos pacientes.

Tabela 5 - Linha de atendimento após a doação dos 282 pacientes, conforme o tipo de participação no estudo. Fundação Pró-Sangue do Hospital das Clínicas de São Paulo, 1994 a 2012

Linha de atendimento	Entrevista por telefone (N=13)	Entrevista presencial (N=269)	Total (N=282)
Não informados sobre status sorológico	4	45	49
Não orientados sobre o que fazer	0	21	21
Não procuraram serviço médico	2	40	42
Perderam seguimento e ficaram sem assistência	7	163	170

Aos pacientes que procuraram atendimento médico para avaliação inicial, questionou-se qual o tipo de serviço procurado. Esta questão foi aplicada aos participantes da entrevista presencial, portanto, aos 570 participantes presenciais que

procuraram serviço médico inicialmente. Destes, 454 (80%) foram atendidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS): unidades básicas de saúde, serviços de assistência especializada (SAE) ou em hospitais com ambulatórios especializados. Os demais 20% foram atendidos pelos convênios ou por consultas particulares.

Quando analisadas as causas do não seguimento clínico adequado, percebe-se que 70% desses pacientes não compreenderam a necessidade de se realizar acompanhamento médico. A tabela 6 elenca os motivos relatados por estes pacientes.

Tabela 6 - Motivos do não acompanhamento adequado de 282 pacientes. Fundação Pró-Sangue do Hospital das Clínicas de São Paulo, 1994 a 2012

Causas do não acompanhamento adequado	Pacientes sem acompanhamento	
	N	%
Decisão própria/Não gostou do atendimento	9	3
Não compreensão da necessidade de seguimento	200	71
Dificuldades de acesso (consultas e/ou exames)	32	11
Outros	27	10
Ignorado	14	5

8.5.4 Análise dos pacientes que não receberam seguimento clínico adequado após a doação de sangue

A entrevista dos 781 participantes permitiu identificar 282 pacientes que não receberam adequado acompanhamento após o diagnóstico na doação. Ressalta-se, porém, que destes 282 pacientes, 17 pacientes, que estavam entre aqueles que não foram informados e/ou orientados após a doação de sangue, receberam o diagnóstico de hepatite C em outro momento de suas vidas (após exames admissionais, após internações decorrentes de outras patologias) e assim, foram encaminhados para seguimento clínico e estavam recebendo assistência médica quando foram entrevistados.

Ao se analisar os grupos de pacientes conforme a entrevista realizada, evidencia-se que a prevalência de não acompanhamento adequado foi de 12,4% [IC 95% 6,8 – 20,2]) para os participantes por telefone, enquanto que no grupo presencial foi de 39,8% [IC 95% 36,1 – 46,6]) ($p < 0,001$), conforme a tabela 7 evidencia.

Tabela 7 - Prevalência de não acompanhamento adequado conforme o tipo de entrevista realizada. Fundação Pró-Sangue do Hospital das Clínicas de São Paulo, 1994 a 2012

Tipo de entrevista	Acompanhamento adequado				<i>p</i>
	SIM		NÃO		
	N	%	N	%	
Por telefone	92	87,6	13	12,4	<0,001
Presencial	407	60,2	269	39,8	

Com o objetivo de se descrever e comparar as frequências das características sociodemográficas dos doadores de sangue com hepatite C segundo status do acompanhamento médico (acompanhamento adequado x sem acompanhamento adequado), optou-se por analisar apenas o grupo de pacientes entrevistados presencialmente (n=676), uma vez que para esse grupo há maior número de variáveis conhecidas.

8.6 Caracterização dos 676 participantes presenciais

8.6.1 Características sociodemográficas

O perfil sociodemográfico dos pacientes que completaram a entrevista presencial, (676 pacientes; portanto 86% dos participantes) encontra-se na Tabela 8, a seguir.

Tabela 8 - Distribuição dos 676 participantes presenciais do estudo segundo características sociodemográficas. Fundação Pró-Sangue do Hospital das Clínicas de São Paulo, 1994 a 2012

Características Socioemográficas	Pacientes	
	N	%
Sexo		
feminino	282	42
masculino	394	58
Idade		
25-29 a	18	3
30-39 a	190	28
40-49 a	149	22
50-59 a	205	30
60-69 a	110	16
70-75 a	4	1
Cor		
branca	363	54
preta/parda	303	45
amarela/índigena	10	1
Escolaridade/Anos de estudo*		
analfabeto	4	0
≤ 9 anos	245	36
9-12 anos	262	39
≥ 12 anos	146	22
Estado civil**		
solteiro	159	23
casado/amasiado	417	62
divorciado/separado/viúvo	94	14
Procedência		
São Paulo (capital e região metropolitana)	655	97
outra	21	3
Naturalidade		
Estado de São Paulo	496	73
outra	180	27

Dados ignorados: *(19), **(6)

8.6.2 Fatores de risco para aquisição do vírus da hepatite C

Os 676 pacientes que completaram a entrevista presencial foram questionados quanto aos antecedentes de possíveis fatores para a aquisição do vírus C e quanto ao comportamento sexual.

Durante a entrevista, para dois destes antecedentes, transfusão de sangue e hemocomponentes e uso de drogas, levou-se em conta a época de exposição. Desta forma, interrogou-se o antecedente de transfusão antes de 1993 e o histórico de uso de drogas ilícitas antes da doação de sangue. Para os demais antecedentes, como os procedimentos médicos, não há a informação quanto à data da exposição, pois os pacientes entrevistados não foram capazes de relatar com precisão o período das exposições. O mesmo, em relação aos hábitos sexuais, cujas exposições foram relatadas sem referência à época da doação de sangue.

Dos 676 pacientes, 32% referiram ter recebido sangue e/ou derivados antes de 1993. Dos pacientes que relataram uso de drogas inaláveis, 63% compartilharam instrumentos, como canudos ou cachimbos, para inalar crack ou cocaína. A ausência de exposição aos fatores de risco transfusão e uso de drogas foi encontrada em 293 pacientes (43%).

A Tabela 9 apresenta a frequência dos antecedentes de transfusão e uso de drogas.

Tabela 9 - Fatores de risco para aquisição da hepatite C entre os 676 participantes da entrevista presencial. Fundação Pró-Sangue do Hospital das Clínicas de São Paulo, 1994 a 2012

Fatores de risco	Pacientes	
	N	%
Transfusão antes de 93		
Sim	216	32
Não	429	63
não soube	31	5
Drogas injetáveis ilícitas*		
Sim	92	14
Não	583	86
Drogas inalatórias**		
Sim	73	11
Não	602	89

Recusas em responder: *(1); **(2)

Quanto aos hábitos sexuais, considerou-se como exposição sexual de risco o histórico de relações sexuais com indivíduos com hepatite, com infecção pelo HIV, com profissionais do sexo e/ou com usuários de drogas ilícitas. Entre os 676 entrevistados, cerca de 30% referiram ao menos uma relação sexual de risco ao longo da vida, como visto na Tabela 10, a seguir.

Tabela 10 - Distribuição dos 676 pacientes da entrevista presencial segundo hábitos sexuais. Fundação Pró-Sangue do Hospital das Clínicas de São Paulo, 1994 a 2012

Hábitos sexuais	Pacientes	
	N	%
Opção sexual***		
heterossexual	640	95
homo ou bissexual	34	5
Número de parceiros sexuais #		
1-5	374	55
6-20	195	29
>20	98	14
Preservativo[◇]		
nunca usou	187	28
já usou	489	72
Relação sexual de risco		
sim	194	29
não/não soube	482	71

Recusas em responder: *** (2); # (9); [◇] (10)

A frequência dos demais antecedentes pessoais questionados aos pacientes que realizaram a entrevista presencial são observados na tabela 11, abaixo.

O antecedente de familiar com infecção pelo vírus C também foi avaliado. O parente mais citado foi irmão (a), em 28% dos casos.

Tabela 11 - Distribuição dos 676 pacientes da entrevista presencial segundo antecedentes pessoais. Fundação Pró-Sangue do Hospital das Clínicas de São Paulo, 1994 a 2012

Antecedentes pessoais	Pacientes	
	N	%
Tatuagem e/ou piercing		
sim	143	21
não	533	79
Manicure/barbeiro		
sim	522	77
não	154	23
Cirurgia e/ou procedimento dentário		
sim	643	95
não	33	5
Endoscopia/colono/bronco		
sim	379	56
não	297	44
Hemodiálise/Acupuntura/Picada acidental		
sim	186	28
não	490	72
Familiar com hepatite C		
sim	105	15
não/não soube	571	85

8.6.3 Fatores associados ao não acompanhamento clínico adequado

Como já relatado, dentre os pacientes 676 da entrevista presencial, 269 indivíduos (39,8%) não receberam acompanhamento clínico adequado após a doação. Após análise univariada, estiveram associados ao não seguimento clínico adequado: sexo masculino ($p=0,001$), idade menor ou igual a 50 anos ($p=0,001$) e cor de pele parda ou preta ($p<0,001$). Observou-se, também, que quanto maior a escolaridade, menor a prevalência de não acompanhamento clínico adequado ($p=0,033$). Os resultados são apresentados na Tabela 12.

Tabela 12 - Distribuição dos 676 pacientes em entrevista presencial segundo diferentes características e não acompanhamento adequado, na análise univariada. Fundação Pró-Sangue do Hospital das Clínicas de São Paulo, 1994 a 2012

VARIÁVEIS	Total	Sem acompanhamento adequado N (%)	RP	IC 95%	P
Sexo					0,001
feminino	282	90 (31,9)	1		
masculino	394	179 (45,4)	1,42	1,16 - 1,74	
Idade					0,001
> 50	302	98 (32,5)	1		
≤ 50	374	171 (45,7)	1,41	1,16 - 1,72	
Naturalidade*					0,558
Estado de São Paulo	496	203 (40,9)	1		
Outro estado	167	64 (38,3)	0,94	0,75 - 1,17	
Procedência**					0,112
São Paulo (capital/região metropolitana)	655	258 (39,4)	1		
outros	18	10 (55,6)	1,41	0,93 - 2,16	
Cor branca					<0,001
sim	364	115 (31,6)	1		
não	312	154 (49,4)	1,56		
Escolaridade (anos)***					0,033⁺⁺
analfabeto	4	3 (75,0)	1		
≤ 9	245	105 (42,9)	0,57	0,32 - 1,03	
10 a 12	262	104 (39,7)	0,53	0,29 - 0,95	
> 12	146	48 (32,9)	0,44	0,24 - 0,81	

continua

					conclusão
VARIÁVEIS	Total	Sem acompanhamento adequado N (%)	RP	IC 95%	P
Estado civil⁺					0,183
solteiro	157	66 (42,0)	1		
casado ou amasiado	418	173 (41,4)	0,98	0,79 - 1,22	
divorciado ou separado	64	17 (26,6)	0,63	0,40 - 0,99	
viúvo	32	11 (34,4)	0,82	0,49 - 1,37	
Ano de doação					0,089
1994 a 1999	290	129 (44,5)	1		
2000 a 2005	297	106 (35,7)	0,80	0,66 - 0,98	
2006 a 2012	89	34 (38,2)	0,86	0,64 - 1,15	

Dados ignorados: (*) 13; (**) 3; (***) 19; (+) 5

(++) Qui-quadrado de tendência

Não houve associação entre o não acompanhamento clínico adequado e a ocorrência de comorbidade ($p=0,106$), o consumo frequente de bebida alcoólica ($p=0,352$) e o tipo de serviço de saúde procurado ($p=0,354$) (Tabela 13).

Tabela 13 - Distribuição dos 676 pacientes em entrevista presencial segundo diferentes características e não acompanhamento clínico adequado, na análise univariada. Fundação Pró-Sangue do Hospital das Clínicas de São Paulo, 1994 a 2012

VARIÁVEIS	Total	Sem acompanhamento adequado N (%)	RP	IC 95%	p
Apresenta alguma comorbidade					0,106
não	316	136 (43,0)	1		
sim	360	133 (36,9)	0,86	0,71 - 1,03	
Consome bebida alcoólica frequentemente*					0,352
não	191	71 (37,2)	1		
sim	474	195 (41,4)	1,11	0,89 - 1,37	
Tipo de serviço de saúde procurado**					0,354
SUS	454	125 (27,5)	1		
convênio, particular ou outros	113	36 (31,9)	1,16	0,85 - 1,58	

Dados ignorados: (*) 11; (**) 109

Já em relação aos possíveis fatores de risco para aquisição do vírus C, notou-se que nenhum dos possíveis fatores de risco para infecção por hepatite C analisados apresentou associação com o não acompanhamento clínico adequado: ter recebido transfusão de sangue ($p=0,926$), ter familiar com hepatite C ($p=0,421$), fazer uso de

drogas injetáveis ou de drogas inaláveis ($p=0,929$ e $p=0,084$, respectivamente), como mostra a Tabela 14. A opção sexual do indivíduo também não apresentou associação com significância estatística com o não acompanhamento adequado ($p=0,811$).

Tabela 14 - Distribuição dos 676 pacientes em entrevista presencial segundo possíveis fatores de risco para hepatite C e não acompanhamento clínico adequado, na análise univariada. Fundação Pró-Sangue do Hospital das Clínicas de São Paulo, 1994 a 2012

VARIÁVEIS	Total	Sem acompanhamento adequado N (%)	RP	IC 95%	<i>p</i>
Recebeu transfusão de sangue					0,926
Não	461	184 (39,9)	1		
Sim	215	85 (39,5)	0,99	0,81 - 1,21	
Tem algum familiar com hepatite C					0,421
Não	539	212 (39,3)	1		
Sim	105	41 (39,1)	0,99	0,76 - 1,29	
não sabe	32	16 (50,0)	1,27	0,88 - 1,83	
Uso de drogas injetáveis					0,929
Não	584	232 (39,7)	1		
Sim	92	37 (40,2)	1,01	0,77 - 1,32	
Uso de drogas inaláveis					0,084
Não	532	203 (38,2)	1		
Sim	144	66 (45,8)	1,20	0,98 - 1,48	
Opção sexual*					0,811
bissexual	28	12 (42,9)	1		
heterossexual	639	255 (39,9)	0,93	0,60 - 1,44	
homossexual	7	2 (28,6)	0,67	0,19 - 2,32	

Dados ignorados: (*) 2

No intuito de identificar, entre esses pacientes da entrevista presencial, as variáveis independentemente associadas à ocorrência de acompanhamento inadequado, procedeu-se à análise com a regressão múltipla de Poisson (com variância robusta), utilizando as variáveis que apresentaram valores de p menores que 0,20 à análise bivariada.

No modelo final (Tabela 15), verificou-se que dentre os entrevistados, os homens ($RP_{aj}=1,41$; IC 95%: 1,15-1,72) e aqueles com até 50 anos de idade ($RP_{aj}=1,45$; IC 95%: 1,18-1,77) apresentaram maior risco de ocorrência de acompanhamento inadequado, ajustado para as demais variáveis. Os indivíduos não brancos também

apresentaram maior risco de ter um acompanhamento inadequado quando comparados aos de cor branca ($RP_{aj} = 1,45$; IC 95%: 1,20-1,76).

Na amostra estudada, identificou-se que o acompanhamento inadequado esteve independentemente associado ao sexo ($p=0,001$), à idade ($p<0,001$) e à cor da pele ($p<0,001$).

Além disso, ajustado por todas essas variáveis, verificou-se que quanto maior a escolaridade, menor o risco de ocorrência de acompanhamento inadequado ($p=0,024$).

Tabela 15 - Estimativas das razões de prevalência de acompanhamento inadequado no grupo presencial pelo modelo de regressão múltipla de Poisson.

VARIÁVEIS	RP_{br}	RP_{aj}	IC 95%	valor de p
Sexo				0,001
feminino	1	1		
masculino	1,42	1,41	1,15 - 1,72	
Idade				<0,001
> 50	1	1		
≤ 50	1,41	1,45	1,18 - 1,77	
Cor branca				<0,001
Sim	1	1		
Não	1,56	1,45	1,20 - 1,76	
Escolaridade (anos)				0,024
analfabeto	1	1		
≤ 9	0,57	0,66	0,43 - 1,04	
10 a 12	0,53	0,60	0,38 - 0,93	
> 12	0,44	0,50	0,30 - 0,81	

RP_{br} : razão de prevalência bruta; RP_{aj} : razão de prevalência ajustada

8.6.4 Principais características clínicas dos 676 participantes presenciais

A) Status dos pacientes na consulta médica

Dos 676 participantes presenciais, 17 (3%) não compareceram na consulta médica, apesar dos contatos realizados e da possibilidade de remarcações das consultas. Dos 659 consultados, 26 (4%) apresentavam, à anamnese, queixa de sintomas relacionados à hepatite C e/ou à hepatopatia. O exame físico evidenciou alterações compatíveis com infecção pelo vírus C ou com hepatopatia crônica em 12%⁸¹ dos

avaliados. Os sintomas e sinais compatíveis com hepatite C ou com hepatopatia crônica mais comumente referidos foram fadiga, icterícia, ascite, hepatoesplenomegalia e alterações em pele, como presença de eritema palmar e *spiders*.

Em relação ao antecedente de outras patologias, 360 (55%) referiram comorbidades.

B) Resultados dos exames complementares

✓ EXAMES LABORATORIAIS:

A tabela 16 apresenta um sumário dos resultados laboratoriais dos participantes presenciais. Na análise desses resultados, optou-se por excluir os 13 pacientes que estavam, na época da coleta de exames, sob tratamento medicamentoso para hepatite C, uma vez que esses pacientes podem apresentar alterações laboratoriais relacionadas à terapia e não necessariamente relacionadas à infecção pela hepatite C.

Tabela 16 – Resultados de exames laboratoriais dos pacientes da entrevista presencial. Fundação Pró-Sangue do Hospital das Clínicas de São Paulo, 1994 a 2012

Exame laboratorial	Total de Pacientes	
	N	%
Anemia (Homens: Hb < 13g/dL/ Mulheres: Hb < 12mg/dL)	16	2
Neutropenia (neutrófilos < 1,60 mil/mm³)	54	8
Plaquetopenia (plaquetas < 140 mil/mm³)	23	3
ALT ≥ 1,5x LSN	289	43
Homens < 41 UI/ml		
Mulheres < 31 UI/ml		
AST ≥ 1,5x LSN	237	35
Homens < 37 UI/ml		
Mulheres < 31 UI/ml		
FOSFATASE ALCALINA ≥ 1,5x LSN	48	7
Homens: 40 a 129 UI/ml		
Mulheres: 35 a 104 UI/ml		
GAMA GT ≥ 1,5x LSN	273	41
Homens: 8 a 61 UI/ml		
Mulheres: 5 a 36 UI/ml		
BILIRRUBINAS TOTAIS ≥ 1,5x LSN	64	10
Adultos: 0,20 a 1,00 mg/dL		
RNI alargado	18	3
VR: 0,95 A 1,20		
ALBUMINA diminuída	4	1
VR: 3,4 a 4,8 g/dL		
ALFAFETOPROETÍNA aumentada	49	7
VR: até 10,0 mg/mL		

Quanto aos marcadores sorológicos para hepatite B, somente dois pacientes (0,3%) tiveram positividade para o antígeno de superfície (HBsAg) e 109 (16%) apresentaram evidência de contato prévio com o vírus B.

RNA-VHC foi quantificado em 434 pacientes (64%). Os valores encontrados de carga viral variaram de 57 UI/ml a 26.013.074 UI/ml. Em 241 testes (36% dos pacientes) a viremia não foi detectada e um paciente apresentou PCR detectável, mas não quantificável (o paciente em questão estava recebendo tratamento medicamentoso da hepatite C na época da coleta do exame).

A distribuição dos genótipos do vírus da hepatite C nesses pacientes é apresentada na Tabela 17.

Tabela 17 - Distribuição dos genótipos do vírus da hepatite C entre os pacientes da entrevista presencial. Fundação Pró-Sangue do Hospital das Clínicas de São Paulo, 1994 a 2012

Genótipo VHC	N	%
1, 1a, 1b, 1a/1b, 1c	343	77
2, 2a, 2b, 2c	21	5
3, 3a	74	16
4, 4a	4	1
5a	3	1

Das 434 amostras com PCR VHC detectado e quantificável, obteve-se o resultado do genótipo de 405 (não houve amplificação ou o volume da amostra foi insuficiente em 29 casos). Quarenta pacientes, à época da entrevista não mais apresentavam viremia para RNA-VHC (cura após tratamento). No entanto foi possível avaliar os genótipos desses pacientes, e incluí-los em nossos resultados, após a análise de exames prévios ao início dos tratamentos.

O genótipo 1 foi o mais prevalente, com predomínio do subtipo 1b, presente em 48% dos testes.

✓ BIÓPSIAS HEPÁTICAS:

Entre os 676 pacientes da entrevista presencial, 448 (66%) pacientes foram submetidos a este procedimento, pelo menos uma vez, em algum momento do seu seguimento clínico.

Foi solicitado a estes pacientes que trouxessem os laudos no dia da consulta médica. As biópsias de 287 pacientes (42% dos participantes presenciais) foram avaliadas. Havendo mais de uma biópsia, considerou-se para análise a mais recente.

Dos exames analisados, 169 (59%) tinham sido realizados há mais de 5 anos. A tabela a seguir mostra a distribuição conforme o estadiamento da fibrose hepática, descritos pelo escore Metavir ou pela classificação da Sociedade Brasileira de Patologia.

Tabela 18 - Graus de fibrose hepática das biópsias hepáticas de 287 pacientes da entrevista presencial. Fundação Pró-Sangue do Hospital das Clínicas de São Paulo, 1994 a 2012

Grau de fibrose hepática	N	%
F0 ou E0*	45	16
F1 ou E1**	131	46
F2 ou E2***	59	20
F3 ou E3[#]	32	11
F4 ou E4^{##}	20	7

* Fibrose grau 0 pela escala Metavir ou grau 0 pela escala da Sociedade Brasileira de Patologia

** Fibrose grau 1 pela escala Metavir ou grau 1 pela escala da Sociedade Brasileira de Patologia

*** Fibrose grau 2 pela escala Metavir ou grau 2 pela escala da Sociedade Brasileira de Patologia [#]

Fibrose grau 3 pela escala Metavir ou grau 3 pela escala da Sociedade Brasileira de Patologia ^{##} Fibrose grau 4 pela escala Metavir ou grau 4 pela escala da Sociedade Brasileira de Patologia

9 DISCUSSÃO

9 DISCUSSÃO

Em nosso estudo, observamos que cerca de 40% dos pacientes inicialmente identificados como portadores de hepatite C após doação de sangue, não receberam acompanhamento adequado e portanto, perderam a oportunidade de receber seguimento clínico adequado para essa infecção. Esses indivíduos, mesmo com diagnóstico estabelecido e após referenciamento a serviços especializados, não foram capazes de prosseguir em seu seguimento clínico.

As principais causas do não seguimento clínico adequado, relatadas pelos participantes, foram a falta de compreensão da real necessidade desse acompanhamento (para 71% dos pacientes) ou dificuldades de acesso a serviços de saúde (para 11% dos pacientes). Além disso, após análise multivariada, estiveram associados ao não seguimento adequado desses pacientes, as seguintes características : sexo masculino ($p < 0,001$), cor de pele não branca ($p < 0,001$), idade abaixo de 50 anos ($p < 0,001$) e menor escolaridade ($p = 0,024$).

Conforme evidenciado por diversos trabalhos na literatura médica, a triagem sorológica dos Bancos de Sangue possibilita a oportunidade de identificar os indivíduos assintomáticos portadores da hepatite C, que precisam de acompanhamento médico e, que de outra forma, não teriam o conhecimento da doença e não seriam encaminhados para receber a assistência necessária^{28,48,49,57,61}. Além da possibilidade de reconhecimento precoce da hepatite C, o diagnóstico durante a doação de sangue, seguido por um programa de saúde com acompanhamento regular destes pacientes e com a indicação de tratamento no momento adequado, está associado a melhores desfechos clínicos e melhores resultados do tratamento antiviral, como mostrado no trabalho publicado por Matsuo, em que mais de 900 doadores de sangue foram seguidos prospectivamente e tiveram seus desfechos analisados⁵⁸.

A identificação de que parte significativa dos pacientes com diagnóstico confirmado de hepatite C, não é adequadamente acolhida e acompanhada, assim como não chega a ter acesso a tratamento específico, tem sido relatada por diferentes autores, em diferentes regiões do mundo^{22, 26, 66-69}. Esses estudos destacam a necessidade de estratégias para melhorias na linha de atendimento dessa doença.

Nos Estados Unidos da América estima-se que entre os 3 milhões de indivíduos que convivem com o vírus da hepatite C apenas cerca de 35% estejam em seguimento clínico especializado, 11% recebam tratamento e 6% alcancem a cura²⁴. Enquanto que na Europa, conforme recente revisão, cerca de 57% dos indivíduos infectados pela hepatite C não recebem tratamento específico²³.

Em relação às causas apontadas para a ausência de seguimento e tratamento médicos, estas parecem ser distintas nas diferentes regiões do mundo. Nos Estados Unidos da América, em recente revisão sobre a cascata de cuidados e tratamento da infecção crônica pelo VHC, foram identificadas grandes lacunas e barreiras ao longo da linha de atendimento desses pacientes e o principal obstáculo identificado parece ser o não reconhecimento do status de portador de hepatite C, pela população afetada⁶⁹. Nessa revisão, porém, não foi possível avaliar se algumas características como sexo, raça, condição socioeconômica, uso de drogas injetáveis e coinfeção pelo HIV foram associadas às barreiras encontradas ao longo da cascata de cuidados para a hepatite C⁶⁹. Dentro desse contexto, a implementação da recomendação do Centro de Controle e Prevenção de Doenças, o CDC, de testagem para hepatite C de todos os indivíduos norte-americanos nascidos entre 1945 e 1965, é uma estratégia para ampliar as taxas de detecção de portadores da doença, nesse país⁶⁹.

Já na Europa, entre as principais barreiras descritas para o cuidado clínico desses pacientes, descrevem-se a falta de recursos financeiros e dificuldades de acesso aos serviços de saúde nos países do Leste Europeu, enquanto que o uso de drogas ilícitas e o consumo abusivo de bebidas alcóolicas são as causas mais frequentemente relatadas nos demais países europeus²³.

A dificuldade de acesso a serviços de saúde foi relatada por 11% dos pacientes participantes do nosso estudo que não receberam atendimento clínico adequado. Essa dificuldade de acesso a serviços de saúde especializados tem sido extensamente descrita como importante barreira ao tratamento da hepatite C, uma vez que os serviços devem possuir equipe médica especializada e estrutura laboratorial e farmacêutica específicas. Além disso, o custo dos medicamentos envolvidos pode representar importante obstáculo ao tratamento dessa patologia^{22,23,24}.

No Paquistão, em trabalho publicado por Sundus, investigou-se as causas de perdas de seguimento clínico entre 151 pacientes com hepatite C atendidos em serviço terciário, em um país em desenvolvimento (68). De forma semelhante ao resultado das

causas relatadas pelos doadores de sangue do nosso estudo, para a maioria dos pacientes do Paquistão (85% dos pacientes), o motivo de perda foi a não compreensão da importância de se aderir ao acompanhamento. Entre os demais pacientes que perderam seguimento clínico, 11% procuraram terapias alternativas, 3% relataram acreditarem em um prognóstico ruim da doença e 1% dos entrevistados relatou problemas financeiros para manter o seguimento⁶⁸.

No que tange aos fatores preditores de falta ou perda de seguimento médico relativo à hepatite C, diversos estudos na literatura médica mostram que o grupo de risco mais associado ao não acompanhamento clínico é constituído por indivíduos que injetam drogas ilícitas (UDI)^{23,25,66,67,70}. Entre as possíveis barreiras relatadas para a não-referência e não-tratamento dos UDI destacam-se a baixa percepção desses indivíduos da necessidade de tratamento, a coexistência de doenças mentais que contraindicam terapias com interferon, a necessidade de abstinência do uso de drogas para se receber o tratamento medicamentoso, a relutância na realização de biópsia hepática, o medo dos efeitos colaterais das medicações, assim como a possibilidade de recaída no uso de drogas injetáveis e consequente re-infecção pelo HCV após o tratamento bem sucedido^{67,70}. Em nosso estudo, ao contrário, o uso de drogas injetáveis não foi um preditor para o não acompanhamento clínico adequado. Tal fato possa talvez ser explicado pelas características da população de nosso estudo, a qual foi constituída de doadores de sangue, uma população previamente selecionada pela triagem clínico-epidemiológica realizada pelos bancos de sangue. Essa triagem, pode ter contribuído para uma menor frequência de usuários de drogas ilícitas. Vale ressaltar, no entanto, que apesar dessa triagem, 14% e 11% dos entrevistados em nosso estudo relataram uso de drogas ilícitas parenterais ou uso de drogas inalatórias respectivamente, antes da doação.

Astell-Burt e colaboradores, na Escócia, investigando fatores preditores de não-encaminhamento, não comparecimento às consultas e de perda de seguimento entre pacientes com hepatite C também identificaram menor idade como fator associado a não acompanhamento adequado⁶⁷. Segundo os autores, o encaminhamento para serviços especializados foi maior entre homens, porém as mulheres comparecem mais às consultas médicas que os homens (embora sem significância estatística). As perdas de seguimento clínico ocorreram na mesma proporção se comparados os sexos. Os pacientes que não compareceram à primeira consulta ou que perderam o seguimento

eram significativamente mais jovens, em média, em comparação com aqueles que não faltaram ou não perderam o acompanhamento. O não comparecimento e a perda de seguimento foram significativamente maiores entre UDI⁶⁷.

Yonossi e colaboradores, nos Estados Unidos, avaliaram o acompanhamento clínico de pacientes com diagnóstico de HCV durante uma campanha realizada nesse país entre 2001 e 2011⁷¹. Após a triagem, todos os pacientes com HCV receberam uma carta informando o resultado do teste e orientando a procurar avaliação médica. Os pacientes diagnosticados responderam a um questionário para avaliar o seguimento após esta campanha. Na análise multivariada, sexo masculino, consumo excessivo de álcool e se sentir em bom estado de saúde foram fatores associados com o não reconhecimento da infecção pela hepatite C, enquanto que receber tratamento esteve associado a maior escolaridade e ao relato de estado de saúde regular ou ruim (embora não significativamente)⁷¹.

Outro trabalho da literatura, publicado por Denniston, também analisou fatores associados ao adequado seguimento clínico, entre os indivíduos com teste positivo para HCV, nos Estados Unidos¹⁸. Ser homem e negro não hispânico esteve associado a menores taxas de conhecimento sobre a hepatite C, enquanto que possuir seguro saúde foi fator associado à procura por avaliação médica¹⁸. Os resultados desse trabalho evidenciaram também a importância de estratégias educacionais para pacientes e médicos não especialistas a fim de se garantir que as orientações corretas sejam fornecidas e compreendidas. Esse trabalho revela que , apenas pouco mais da metade (51,6%) dos pacientes relataram que foram orientados por seus médicos quanto à necessidade de um acompanhamento regular e que cerca de 30% dos pacientes relataram que o médico procurado informou não ser necessário seguimento dessa infecção¹⁸.

Os dados de nosso estudo também confirmam outros achados da literatura médica em relação às características clínicas e laboratoriais dos portadores de hepatite C. É descrito que a infecção crônica pela hepatite C se manifesta de forma insidiosa, com sinais e sintomas inespecíficos ou ausentes e alterações laboratoriais discretas ou intermitentes, características essas que, em muitos casos, estão associadas à dificuldade do diagnóstico precoce da infecção ou não procura por atendimento médico^{36,38}. A progressão para cirrose hepática ocorre em cerca de 20% dos infectados cronicamente³⁶. À consulta médica realizada no estudo, apenas 4% dos 659 pacientes avaliados

referiram sintomatologia associada à hepatite C ou à hepatopatia crônica. Aproximadamente 40% dos participantes presenciais apresentaram níveis de aminotransferases superiores aos valores de referência e à avaliação das biópsias hepáticas realizadas, 62% dessas resultaram em alterações consideradas leves (fibrose graus zero ou grau um pelas classificações da Sociedade Brasileira de Patologia ou pela classificação internacional de Metavir), enquanto apenas 18% dos exames anatomopatológicos evidenciaram fibrose hepática avançada (graus 3 e 4).

No atual contexto global, no qual são estimadas 180 milhões de pessoas infectadas pelo vírus da hepatite C, diferentes projeções vêm apontando uma redução progressiva de novos casos dessa doença para os próximos anos, em diferentes países, incluindo-se o Brasil. Essa queda de novos casos deverá ocorrer devido a diferentes causas, entre elas: a diminuição de determinados fatores de exposição relacionados a essa infecção (como transfusões com sangue contaminado), ao envelhecimento e mortalidade da população atualmente afetada e à maior oferta de tratamento eficazes e seguros a esses pacientes⁷². No entanto, o número de pacientes com doença avançada e descompensada, assim como casos de hepatocarcinoma e transplantes hepáticos tendem a aumentar nas próximas décadas, em todas as regiões do mundo como resultado do acúmulo de casos não diagnosticados e não tratados dessa patologia, em todo o mundo⁷².

A identificação dos pacientes infectados e o acesso desses pacientes aos serviços de saúde para tratamento específico, configuram atualmente o maior desafio ao controle e erradicação dessa doença em todo o mundo. Diferentes autores apontam que o aumento do número de pacientes diagnosticados e tratados, assim como a utilização de medicamentos mais efetivos e seguros devam ser estratégias fundamentais dentro de uma política de controle e erradicação dessa infecção em todos os países do mundo, a médio e longo prazo⁷³. A identificação dos pacientes a serem tratados e a inclusão e retenção desses indivíduos nos serviços especializados surgem, então, como grande desafio, no sentido de controle dessa infecção. Dessa forma, os dados apontados em nosso estudo, reforçam a necessidade de implantação de estratégias educacionais e de políticas públicas para um melhor acolhimento dos pacientes identificados.

Importante mencionar, no entanto, que nosso estudo apresenta algumas limitações. Em primeiro lugar, a população estudada foi constituída exclusivamente de

doadores de sangue. Portanto, os dados obtidos referem-se a essa população específica e podem não ser representativos da população em geral.

Em segundo lugar, apenas 26% do total dos doadores de sangue no período estudado aceitaram participar do estudo. A comparação entre os 781 doadores participantes com a os demais doadores, nos permitiu observar que a maior parte de não participantes era constituída por doadores do sexo masculino e doadores que doaram sangue antes do ano 2000. Esses doadores não encontrados podem representar um grupo de pacientes com piores desfechos em relação à linha de atendimento dessa infecção. O fato de não responderem aos contatos de convite para o estudo pode significar desconhecimento sobre a infecção e suas implicações, desinteresse no seguimento ou que pertençam a populações vulneráveis. De alguma forma, os achados de nosso estudo poderiam não ser representativos de todo o universo de doadores de sangue do período analisado.

Em terceiro lugar, utilizamos instrumentos diferentes para avaliação dos participantes: entrevista presencial e entrevista por telefone. Essas duas entrevistas foram aplicadas pelos mesmos entrevistadores, porém diferiam em relação às variáveis investigadas.

Importante mencionar também, que durante a entrevista presencial, não foi possível obter respostas precisas em relação a algumas das variáveis analisadas. Para alguns antecedentes pessoais, como os procedimentos médicos, não foi possível obter informação quanto à data da exposição a esses procedimentos. O mesmo ocorreu em relação a alguns hábitos sexuais. Por este motivo, estas exposições não foram consideradas na análise comparativa entre os pacientes que receberam e aqueles que não receberam seguimento adequado após a doação. Também, o antecedente de consumo frequente de bebida alcoólica não foi quantificado ou relatado se antes ou após a época da doação de sangue. Por outro lado, para os antecedentes de transfusão de sangue e uso de drogas ilícitas foi possível obter referência em relação à data da exposição, uma vez que por parte dos entrevistadores foi ressaltado durante o questionário se a exposição se deu antes de 1993 (para as transfusões de sangue e hemoderivados) e se o uso de drogas se deu antes da doação de sangue .

Em resumo, nossos dados revelaram que uma proporção significativa de pacientes com hepatite C, identificados após doação de sangue, não recebeu acompanhamento clínico adequado após o diagnóstico e não foi encaminhada para tratamento específico.

Pacientes do sexo masculino, abaixo de 50 anos, não brancos tiveram maior risco de não serem adequadamente seguidos. As principais causas de perda de seguimento dessa população foram a falta de compreensão, pelos pacientes, da necessidade de acompanhamento médico e as dificuldades para o acesso aos serviços de saúde especializados. Reforçam-se, portanto, a necessidade e a importância de aconselhamento médico adequado no momento do diagnóstico, no sentido de melhor orientar pacientes e médicos generalistas sobre aspectos importantes dessa patologia, assim como a importância de uma linha de atendimento efetiva, no que tange ao atendimento das hepatites virais em nosso meio. O conhecimento das etapas da linha de atendimento da hepatite C após a doação de sangue, da compreensão da doença por seus portadores ao acesso às terapias medicamentosas, nos permitiu identificar as barreiras presentes nessa cascata de cuidados, assim como identificar possíveis preditores para o não acompanhamento clínico adequado. Este conhecimento é fundamental para a implementação de estratégias educacionais e de políticas públicas, especialmente no contexto atual, em que novos agentes antivirais com altas taxas de cura, mas também com elevados custos, estão em desenvolvimento e deverão ser incorporados em nosso país.

Essas estratégias são fundamentais e inadiáveis, se desejamos ampliar o acesso dos pacientes aos medicamentos disponíveis e com isso a médio e longo prazo erradicar essa infecção em nosso país.

10 CONCLUSÕES

10 CONCLUSÕES

Os resultados desse estudo permitem concluir quanto ao seguimento clínico de pacientes identificados como portadores do vírus da hepatite C através da doação de sangue que:

1. Uma proporção significativa de pacientes com hepatite C, identificados após doação de sangue, não recebeu acompanhamento clínico adequado após o diagnóstico e não foi encaminhada para tratamento específico;
2. As principais causas do não acompanhamento clínico adequado dessa população foram a falta de compreensão, pelos pacientes, da necessidade de acompanhamento médico e as dificuldades para o acesso aos serviços de saúde especializados;
3. Os fatores identificados como associados ao não seguimento clínico adequado foram: sexo masculino, idade abaixo de 50 anos, cor não branca e menor escolaridade;
4. A maior parte dos pacientes portadores de hepatite C avaliados apresentou características clínicas compatíveis com a presença de doença hepática leve, quando analisados os exames laboratoriais disponíveis: menos da metade apresentou níveis de aminotransferases superiores aos valores de referência e a maioria, à avaliação das biópsias hepáticas realizadas, apresentou alterações anatomopatológicas consideradas leves. E uma minoria referiu sintomatologia associada à hepatite C ou à hepatopatia.

11 ANEXOS

11.1 Anexo A – Carta de Convocação

Prezado (a) Sr. (a)

Esta carta tem a finalidade de convidá-lo(a) a participar de um estudo científico intitulado “ANÁLISE DA EVOLUÇÃO DA INFECÇÃO PELO VIRUS DA HEPATITE C EM DOADORES DE SANGUE DA FUNDAÇÃO PRÓ-SANGUE HEMOCENTRO DE SÃO PAULO” que será realizado na Divisão de Moléstias Infecciosas e Parasitárias, em parceria com a Fundação Pró-Sangue/Hemocentro de São Paulo.

Este projeto de pesquisa clínica tem a finalidade de melhor estudar a hepatite C.

Neste estudo iremos avaliar as características do seguimento clínico e laboratorial recebido pelos pacientes que foram identificados como infectados pelo vírus da hepatite C através da doação de sangue. Além disso iremos encaminhar esses pacientes para atendimento clínico quando necessário.

O Sr(a) foi selecionado a participar por ter apresentado exames sorológicos reagentes (positivos) para hepatite C em doação de sangue realizada anteriormente neste hospital.

Caso o(a) Sr.(a) concorde em participar desse estudo, sua participação implicará em:

1 - Responder confidencialmente a um questionário contendo perguntas relacionadas à sua vida, hábitos e eventuais tratamentos médicos a que tenha se submetido nos últimos anos.

2 – Submeter-se a uma coleta de sangue para avaliação da condição atual da infecção pelo vírus da hepatite C.

Esses exames serão realizados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP e, se necessário, você será encaminhado para seguimento e tratamento dessa doença. Você receberá uma cópia desses exames. Não haverá qualquer tipo de custo para você relativo à realização desses exames.

Para participar, pedimos que você entre em contato conosco através de uma ligação telefônica para o nº 2661-9520 ou envie um email para brazhc@yahoo.com.br.

Essa ligação pode ser feita de segunda a sexta-feira no horário das 08:00 às 16:00 horas. Procure pelo Sr. BRAZ.

Sua participação é extremamente importante neste projeto e trará benefícios para toda nossa comunidade.

Agradecemos a sua colaboração e colocamo-nos à sua disposição para quaisquer esclarecimentos.

Atenciosamente

Dra. Maria Cássia Mendes Correa
Investigadora

Dra. Ester Cerdeira Sabino
Investigadora

11.2 Anexo B – Entrevista por Telefone

- 1- Por que motivo o Sr(a) não pode vir ao Hospital para participar do estudo?
☐ não estou interessado
☐ outro.....
 2- Nesse caso, o Sr(a) poderia responder algumas perguntas por telefone?
☐ sim ☐ não

Se SIM:

- 3- Quando o Sr(a) fez a doação de sangue na Fundação Pró-Sangue, foi informado quanto à Hepatite C e orientado a procurar um serviço médico para acompanhamento?
☐ sim ☐ não ☐ não lembra
- 4- Se sim, o Sr(a) procurou serviço médico?
☐ sim ☐ não
- 5- Se SIM, o Sr(a) fez tratamento?
☐ sim ☐ não
- 6- Se SIM, o Sr(a) lembra qual foi?
☐ IFN + RIBAVIRINA
☐ PEG-INF + RIBAVIRINA
☐ OUTROS.....
☐ NÃO SE LEMBRA
- 7- Qual o resultado do tratamento?
☐ CURA
☐ NÃO RESPONDEU AO TRATAMENTO
☐ NÃO COMPLETOU O TRATAMENTO
☐ NÃO SABE DIZER
- 8- Se não procurou serviço médico ou não está em acompanhamento atual, qual o motivo?
☐ NÃO ENTENDEU A NECESSIDADE DE ACOMPANHAMENTO MÉDICO
☐ NÃO QUIS PROCURAR SERVIÇO MÉDICO OU MANTER O SEGUIMENTO
☐ NÃO CONSEGUIU MARCAR CONSULTAS OU EXAMES
☐ OUTRO.....

11.3 Anexo C – Entrevista Presencial

ENTREVISTA PRESENCIAL

Número Paciente:

Nome _____

Iniciais _____ Data de

nascimento _____

Idade _____ anos Sexo feminino () masculino ()

Naturalidade _____

Procedência _____

Data da Doação: _____ Data da

repetição _____

1- Qual a sua cor?

Branca ()	Preta ()	Parda ()	Índigena ()	Amarela ()
Recusou-se a responder ()				

2- Escolaridade:

Analfabeto ()	4-5 anos ()	≤9 anos ()	10-12 anos ()	> 12 anos
Recusa ()				

3- Estado civil:

Solteiro ()	Casado/amasiado ()	Divorciado/separado ()	Viúvo ()
Recusa ()			

MÓDULO FATORES DE RISCO

4- Já recebeu transfusão de sangue ou derivados do sangue antes de 1993?

Sim ()	Não ()	Não soube responder ()	Recusa ()
---------	---------	-------------------------	------------

5- Já fez tatuagem?

Sim ()	Não ()	Não soube responder ()	Recusa ()
---------	---------	-------------------------	------------

6- Já colocou piercing?

Sim ()	Não ()	Não soube responder ()	Recusa ()
---------	---------	-------------------------	------------

7- Já fez hemodiálise?

Sim ()	Não ()	Não soube responder ()	Recusa ()
---------	---------	-------------------------	------------

8- Já fez acupuntura?

Sim ()	Não ()	Não soube responder ()	Recusa ()
---------	---------	-------------------------	------------

9- O Sr(a) já fez manicure ou pedicure em salão de beleza ou fez a barba em um barbeiro?

Sim ()	Não ()	Não soube responder ()	Recusa ()
---------	---------	-------------------------	------------

10- O Sr(a) já passou por cirurgia médica, extração de dente ou outro procedimento dentário?

Sim ()	Não ()	Não soube responder ()	Recusa ()
---------	---------	-------------------------	------------

11- O Sr(a) já fez endoscopia, broncoscopia ou colonoscopia?

Sim ()	Não ()	Não soube responder ()	Recusa ()
---------	---------	-------------------------	------------

12- O Sr(a) alguma vez sofreu picada de agulha acidental ou ferimento com objeto pontiagudo utilizado para algum procedimento médico?

Sim ()	Não ()	Não soube responder ()	Recusa ()
---------	---------	-------------------------	------------

13- Até onde o Sr(a) tem conhecimento, algum membro de sua família tem hepatite C?

Sim ()	Não ()	Não soube responder ()	Recusa ()
---------	---------	-------------------------	------------

14- Se sim, qual(is) membro(s) de sua família?

Mãe ()	Pai ()	Irmão(a) ()	Filho(a)
Outro parente ()	Recusa ()		

15- O Sr(a) costuma fazer uso frequente de bebidas alcóolicas?

Sim ()	Não ()	Recusa ()
---------	---------	------------

16- O Sr(a) usou drogas ilícitas injetáveis antes de doar sangue?

Sim ()	Não ()	Recusa ()
---------	---------	------------

17- Se sim, alguma vez compartilhou seringas ou agulhas com outras pessoas?

Sim ()	Não ()	Não soube responder ()	Recusa ()
---------	---------	-------------------------	------------

18- O Sr(a) utilizou anabolizantes ou vitaminas injetáveis que não foram prescritas por um médico antes da doação de sangue?

Sim ()	Não ()	Não soube responder ()	Recusa ()
---------	---------	-------------------------	------------

19- Se sim, alguma vez compartilhou seringas ou agulhas com outras pessoas?

Sim ()	Não ()	Não soube responder ()	Recusa ()
---------	---------	-------------------------	------------

20- O Sr(a) usou drogas inaláveis (cocaína, crack) antes da doação de sangue?

Sim ()	Não ()	Não soube responder ()	Recusa ()
---------	---------	-------------------------	------------

21- Se sim, já compartilhou instrumentos para inalar a cocaína/crack como canudos, cachimbos, etc?

Sim ()	Não ()	Não soube responder ()	Recusa ()
---------	---------	-------------------------	------------

22- Em relação a seus hábitos sexuais, durante toda sua vida o Sr(a):

Já teve (tem) relacionamento sexual com pessoas do mesmo sexo que o seu e do sexo oposto ()
Somente relacionamento sexual com pessoas do sexo oposto ()
Somente relacionamento sexual com pessoas do mesmo sexo que o seu ()
Recusa ()

23- Durante toda a sua vida, acredita que tenha tido relacionamento sexual com:

Nunca teve relacionamento sexual ()	
1 a 5 pessoas ()	21 a 100 ()
6 a 10 ()	Mais que 100 ()
11 a 20 ()	Recusa ()

24- Em relação ao uso de preservativos:

Nunca usou ()	Eventualmente ()	Na maioria das vezes ()
Sempre ()	Recusa ()	

25- O Sr(a) já teve relação sexual com alguém que usava drogas injetáveis?

Sim ()	Não ()	Não soube responder ()	Recusa ()
---------	---------	-------------------------	------------

26- O Sr(a) já teve relação sexual com profissional do sexo?

Sim ()	Não ()	Não soube responder ()	Recusa ()
---------	---------	-------------------------	------------

27- O Sr(a) já teve relação sexual com alguém com história ou antecedente de hepatite C?

Sim ()	Não ()	Não soube responder ()	Recusa ()
---------	---------	-------------------------	------------

28- O Sr(a) já teve relação sexual com alguém com história ou antecedente de infecção pelo HIV?

Sim ()	Não ()	Não soube responder ()	Recusa ()
---------	---------	-------------------------	------------

MÓDULO SEGUIMENTO DA HEPATITE C

29- Quando o Sr(a) doou sangue na Fundação Pró-Sangue foi informado(a) que seu exame era positivo para hepatite C?

Sim ()	Não ()		
---------	---------	--	--

30- Se não, quando descobriu que tinha hepatite C?

31- Após ser informado sobre a hepatite C, na época da doação de sangue, o Sr(a) recebeu alguma orientação a este respeito?

Sim ()	Não ()		
---------	---------	--	--

32- Se sim, qual destas orientações?

Procurar serviço de saúde para acompanhamento/repetir exame ()
Não saberia dizer, pois não se lembra ao certo ()

33- O Sr(a) procurou serviço médico?

Sim ()	Não ()
---------	---------

34- Se não, qual o motivo?

() Não quis/decisão própria
() Não entendeu a necessidade
() Não conseguiu marcar consulta/dificuldade de acesso aos serviços de saúde
() Outros
() Não soube dizer/ não lembra

35- Se sim, qual serviço procurou?

() SUS
() Convênio/Particular
() Não soube dizer/ não lembra

36- Se sim, o Sr(a) seguiu acompanhamento nesse serviço?

Sim ()	Não ()
---------	---------

37- Se sim, foi indicado tratamento?

Sim ()	Não ()
---------	---------

38- Se sim, o Sr(a) seguiu o tratamento?

Sim ()	Não ()
---------	---------

39- Se sim, qual foi o tratamento realizado?

() Interferon convencional
() Interferon convencional + ribavirina
() Peginterferon
() Peginterferon + ribavirina
() Peginterferon + ribavirina + inibidor de protease (boceprevir/telaprevir)
() Transplante de fígado
() Tratamento alternativo
() Não soube dizer/ não lembra

40- O Sr(a) completou o tratamento?

Sim ()	Não ()
---------	---------

41- Se não completou o tratamento, qual foi o motivo?

() Efeitos colaterais
() Recomendação médica
() Decisão própria
() Ainda em tratamento
() Não soube dizer/ não lembra/ outros

42- Fez mais de um tratamento?

Sim ()	Não ()
---------	---------

43- Se não seguiu o tratamento indicado, qual o motivo?

() Não quis	() Não conseguiu marcar consulta ou exames ou não conseguiu os medicamentos
--------------	--

44- Qual foi o resultado do último tratamento realizado?

() Cura	() Não respondedor/Não curou
----------	-------------------------------

45- Se não foi indicado tratamento, o Sr(a) está em acompanhamento?

Sim ()	Não ()
---------	---------

46- Se não fez acompanhamento no serviço que procurou, qual o motivo?

() Não gostou do atendimento
() Não entendeu a necessidade de acompanhamento
() Não conseguiu marcar consulta ou exame
() Sem necessidade, pois cura espontânea
() Não soube dizer/ não lembra
() Outros

47- Posteriormente, o Sr(a) procurou outro serviço?

Sim ()	Não ()
---------	---------

48- Se sim, o Sr(a) conseguiu fazer todos os exames?

Sim ()	Não ()
---------	---------

49- Se sim, foi indicado tratamento nesse momento?

Sim ()	Não ()
---------	---------

50- Se sim, o Sr(a) fez o tratamento indicado?

Sim ()	Não ()
---------	---------

51- Se não respondeu ao(s) tratamento(s), continua em acompanhamento?

Sim ()	Não ()
---------	---------

52- O Sr(a) fez biópsia hepática?

Sim ()	Não ()
---------	---------

11.4 Anexo D – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO – HCFMUSP
TERMO DE COSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL
LEGAL**

1. NOME.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE N°
SEXO: M () F ()
DATA DE NASCIMENTO:
ENDEREÇO:
BAIRRO: CEP:
CIDADE: TELEFONE:

2. RESPONSÁVEL LEGAL.....
NATUREZA (GRAU DE PARENTESCO, TUTOR, CURADOR):
DOCUMENTO DE IDENTIDADE N°
SEXO: M () F ()
DATA DE NASCIMENTO:
ENDEREÇO:
BAIRRO: CEP:
CIDADE: TELEFONE:

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: “ANÁLISE DA EVOLUÇÃO DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE C EM DOADORES DE SANGUE DA FUNDAÇÃO PRÓ-SANGUE/HEMOCENTRO DE SÃO PAULO”
2. PESQUISADOR: Maria Cássia Jacintho Mendes Correa
CARGO/FUNÇÃO: médica assistente – CRM n° 52275
UNIDADE DO HCFMUSP: Divisão de Moléstias Infecciosas e Parasitárias do Hospital das Clínicas da FMUSP

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:
Risco mínimo (X)
Risco baixo ()
Risco médio ()
Risco maior ()
Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável_____
Rubrica do pesquisador_____

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: 24 meses

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO – HCFMUSP

1 – Objetivos do estudo

Objetivo desse estudo é conhecer o encaminhamento que foi dado a pacientes, como você, que souberam estar infectados com o vírus da hepatite C em algum momento da vida.

Também é objetivo desse estudo avaliar se será necessário encaminhar você para atendimento médico adicional.

2- Descrição dos procedimentos que serão realizados

Caso você concorde em participar desse estudo, você responderá a algumas perguntas relativas à sua doença e será submetido a uma coleta de sangue.

A partir da análise dessas informações, o médico responsável por seu atendimento decidirá se será necessário seu encaminhamento para atendimento médico adicional

A sua participação nesse estudo não aumenta o risco com a coleta de sangue que é feita normalmente durante o seguimento de pacientes com sua doença. A coleta de sangue será realizada por punção periférica da veia do antebraço.

3 – Benefícios para o participante

Você não terá nenhum benefício direto e nem receberá nenhum tipo de pagamento, caso concorde em participar. Não haverá despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consulta.

Caso seja de seu interesse, você receberá ajuda financeira relativa a transporte público, para que possa vir ao centro participar desse estudo.

Sua participação é importante, pois só com o auxílio de pessoas que concordem com procedimentos como esse, é que os pesquisadores podem conhecer melhor o destino das pessoas que procuram bancos de sangue e descobrem que apresentam alguma infecção.

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável_____

Rubrica do pesquisador_____

É importante saber se a atual estratégia de informação e orientação desses pacientes atende às reais necessidades dessa população. Por esse motivo sua participação é importante.

Caso você necessite de encaminhamento adicional para seguimento da hepatite C, a equipe do estudo o encaminhará para atendimento adequado.

Nessa situação você será atendido no ambulatório da Divisão de Moléstias Infecciosas e Parasitárias do HC-FMUSP para dar seguimento a seu tratamento.

4- Garantias sobre saída do estudo e Confidencialidade

Você é totalmente livre para decidir e sua participação é voluntária. Sua participação é totalmente livre e você poderá retirar sua autorização para participação nesse estudo a qualquer momento, sem qualquer prejuízo para você. Nenhuma informação obtida a partir de seus exames será divulgada de forma a identifica-lo e todas essas informações serão tratadas com sigilo absoluto e serão de conhecimento somente dos pesquisadores envolvidos na condução dele.

Caso seja do seu interesse, todas as informações finais relativas a qualquer estudo onde material retirado de você for utilizado deverão ser repassadas a você, quando o estudo for finalizado.

Antes de assinar esse documento, não deixe de fazer quaisquer perguntas que achar necessário, sobre o que não estiver bem esclarecido e compreendido.

A equipe envolvida nesse estudo estará à disposição para esclarecer suas dúvidas, em qualquer momento que você achar necessário.

Caso tenha perguntas você pode também entrar em contato com:

Dra Maria Cassia Mendes Correa

Telefone (11) 2661-6530

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225, 5º andar – telefone: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20 – email: cappesq@hcnet.usp.br.

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável_____

Rubrica do pesquisador_____

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO – HCFMUSP**

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “ANÁLISE DA EVOLUÇÃO DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE C EM DOADORES DE SANGUE DA FUNDAÇÃO PRÓ-SANGUE/HEMOCENTRO DE SÃO PAULO”. Eu discuti com a *Dra Maria Cassia Jacintho Mendes Correa* sobre a minha decisão em participar neste estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante real

Data__/__/__

Assinatura da testemunha

Data__/__/__

Para casos de pacientes menores de 18 anos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

Data__/__/__

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável_____

Rubrica do pesquisador_____

11.5 Anexo E – Consulta Médica

CONSULTA MÉDICA

Número Paciente:

Nome _____

Data ____/____/____

1- Apresenta sintomas relativos a hepatite C ? () sim () não

Descrever:

2- Com alterações relativas a hepatite C no exame físico? () sim () não

Descrever:

3- Outros diagnósticos? () SIM () NÃO

Descrever:

EXAMES REALIZADOS NO DIA DA ENTREVISTA PRESENCIAL

4- Hemograma Completo-

Normal () sim () não
Anemia () sim () não
Plaquetopenia () sim () não
Neutropenia () sim () não

5- ALT () nl () 1,5X () 1,5-3 X () 3 -5X LSN () 5-10 () >10 X

6- AST () nl () 1,5X () 1,5-3 X () 3 -5X LSN () 5-10 () >10 X

7- FA () nl () 1,5X () 1,5-3 X () 3 -5X LSN () 5-10 () >10 X

8- GGT () nl () 1,5X () 1,5-3 X () 3 -5X LSN () 5-10 () >10 X

9- Bilirrubina Total

() nl () 1,5X () 1,5-3 X () 3 -5X LSN () 5-10 () >10 X

10-Bilirrubina Direta

() nl () 1,5X () 1,5-3 X () 3 -5X LSN () 5-10 () >10 X

11-Bilirrubina Indireta

() nl () 1,5X () 1,5-3 X () 3 -5X LSN () 5-10 () >10 X

13- Coagulograma Completo: INR () NL () ALARGADO

14- PCR VHC () REAGENTE () NÃO REAGENTE

15- PCR VHC () ALTO (> 600.000 UI) () BAIXO

16- Genótipo () 1 () 2 () 3

17- Subtipo () Não disponível () a () b () c

18- Albumina () normal () abaixo do normal

19- AgHBs () reagente () não reagente

20- AgHBe () reagente () não reagente

21- Anti-HBs () reagente () não reagente

22 -Anti-HBc () reagente () não reagente

23- Anti-HBe () reagente () não reagente

24- Alfa feto proteína () elevada () normal

EXAMES ANTERIORES

25- Genótipo () 1 () 2 () 3 () não disponível

26- Subtipo () Não disponível () a () b () c

27- Biópsias

→ Biópsia	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___
Metavir					
Arquitetural					
Inf. Periportal					
Ativ. Periportal					
Ativ. Parenquim.					

Metavir- F0-F1-F2-F3

A0-A2-A2-A3

Arquitetural - 0-1-2-3-4

Ativ. Periportal-0-1-2-3-4

Inf. Periportal-0-1-2-3-4

Ativ. Parenquimatosa.- 0-1-2-3-4

29- Exames de Imagem

Exame	Data	Sem Alts	Hepato megalia	Espleno megalia	Fígado Heterogêneo	Cisto Hepático	Nódulo	Dilatação portal	Outros
USG		Sim () Não ()	Sim () Não ()	Sim () Não ()	Sim () Não ()	Sim () Não ()	Sim () Não ()	Sim () Não ()	Sim () Não ()
TC		Sim () Não ()	Sim () Não ()	Sim () Não ()	Sim () Não ()	Sim () Não ()	Sim () Não ()	Sim () Não ()	Sim () Não ()
RM		Sim () Não ()	Sim () Não ()	Sim () Não ()	Sim () Não ()	Sim () Não ()	Sim () Não ()	Sim () Não ()	Sim () Não ()

30- CONDUTA

() Necessita atendimento relativo à hepatite C e será encaminhado para ele

() Necessita atendimento, mas não deseja ser atendido agora

() Necessita atendimento, mas não compareceu à consulta

() Necessita seguimento, mas já é atendido por seu médico

() Cura espontânea

() Cura por tratamento

12 REFERÊNCIAS

12 REFERÊNCIAS

1. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a CDNA clone derived from a blood-borne non-A non-B viral hepatitis genome. *Science*. 1989;244(4902):359-62.
2. Seeff LB, Buskell-Bales Z, Wright EC, Durako SJ, Alter HJ, Iber FL, et al. Long-Term Mortality After Transfusion-Associated Non-A, Non-B Hepatitis. *N Engl J Med*. 1992;327:1906-11.
3. Bukh J, Miller RH, Purcell RH. Genetic heterogeneity of hepatitis C virus: quasispecies and genotypes. *Semin Liver Dis*. 1995;15:41-63.
4. Simmonds P. Genetic diversity and evolution of hepatitis C virus - 15 years on. *J Gen Virol*. 2004;85:3173-88.
5. World Health Organization (WHO). [cited april 2014]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>.
6. Shepard CW, Finelli L, Alter M. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis*. 2005;5(9):558-67.
7. Wasley A, Alter MJ. Epidemiology of Hepatitis C: Geographic Differences and temporal Trends. *Semin Liver Dis*. 2000;20(1):1-10.
8. Martins T, Narciso-Schiavon JL, Schiavon LL. Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite C. *Rev Assoc Med Bras*. 2011;57(1):107-12.
9. SBH. Relatório do Grupo de Estudo da Sociedade Brasileira de Hepatologia. Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite C no Brasil. *GED*. 1999;18:53-8.
10. De Almeida-Neto C, Sabino EC, Liu J, Blatyta PF, Mendrone-Junior A, Salles NA, et al. Prevalence of serologic markers of for hepatitis B and C viruses in Brazilian blood donors and incidence and residual risk of transfusion transmission of hepatitis C vírus. *Transfusion*. 2013;53:827-34.
11. Focaccia R, da Conceição OJ, Sette HJ, Sabino E, Bassit L, Nitrini DR, et al. Estimated prevalence of viral hepatitis in the general population of the municipality of São Paulo, measured by a serologic survey of a stratified, randomized and residence-based population. *Braz J Infect Dis*. 1998;(2):269-84.

12. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico Hepatites Virais 2012 Ano III nº1. [citado 2014 Dezembro]. Disponível em: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2012/51820/boletim_epidemiol_gico_hepatites_virais_2012_ve_12026.pdf.
13. Campiotto S, Pinho JRR, Carrilho FJ, Da Silva LC, Souto FJD, Spinelli V, et al. Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. *Braz J Med Biol Res.* 2005;38(1).
14. Klevens RM, Hu DJ, Jiles R, Holmberg SD. Evolving Epidemiology of Hepatitis C Virus in the United States. *Clin Infect Dis.* 2012; 55(S1):S3-9.
15. Grebely J, Lima VD, Marshall BDL. Declining Incidence of Hepatitis C Virus Infection among People Who Inject Drugs in a Canadian Setting, 1996-2012. *PLoS One.* 2014;9(6):e97726.
16. De Vos AS, van der Helm JJ, Master A. Decline in incidence of HIV and Hepatitis C infection among Injecting Drug Users in Amsterdam; evidence of harm reduction? *Addiction.* 2013 Jun;108(6):1070-81.
17. McGowan CE, Monis A, Bacon BR, Mallolas J, Gonçalves FL, Goulis I, et al. A Global View of Hepatitis C: Physician Knowledge, Opinions, and Perceived Barriers to Care. *Hepatology.* 2013;57:1325-32.
18. Denniston MM, Klevens RM, McQuillan GM, Jiles RB. Awareness of infection, knowledge of hepatitis C, and medical follow-up among individuals testing positive for hepatitis C: National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2008. *Hepatology.* 2012 Jun;55(6):1652-61.
19. Smith BD, Morgan RL, Beckett GA. Recommendations for the Identification of Chronic Hepatitis C Virus Infection Among Persons Born During 1945-1955. *MMWR.* 2012; 61(RR04):1-18.
20. Guideline for the screening, care and treatment of persons with Hepatitis C infection. *WHO* April 2014. [cited 2014 July 21]. Available from: <http://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-c-guidelines/en/>.
21. Treloar C, Rance J, Backmund M. Understanding Barriers to Hepatitis C Virus Care and stigmatization From a Social Perspective. *Clin Infect Dis.* 2013;57(S2):S51-5.
22. Holmberg SD, Spradling PR, Moorman AC, Denniston MM. Hepatitis C in the United States. *N Engl J Med.* 2013;368:1859-61.

23. Papatheodoridis GV, Tsochatzis E, Hardtke S, Wedemeyer H. Barriers to care and treatment for patients with chronic viral hepatitis in Europe: a systematic review. *Liver Int.* 2014 Apr 22.
24. Mitruka K, Thornt K, Cusick S, Orme C, Moore A, Manch RA, et al. Expanding Primary Care Capacity to Treat Hepatitis C Virus Infection Through an Evidence-Based Care Model – Arizona and Utah, 2012-2014. *MMWR.* 2014;63(18). [cited 2014 July]. Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6318a2.htm>.
25. Zeremski M, Zibbel JE, Martinez AD, Kritz S, Smith BD, Talal AH. Hepatitis C Virus Controll Among Persons Who Inject Drugs Requires Overcoming Barriers to Care. *World J Gastroenterol.* 2013;(19)44:7846-51.
26. Searson G, Engelson ES, Carrierio D, Kotler DP. Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Infection in the United States: some remaning obstacles. *Liver Int.* 2014;34(5):668-71.
27. Linas BP, Barter DM, Leff JA, Assoumou SA, Salomon JA, Weinstein M, et al. The Hepatitis C Cascade of Care: Identifying Priorities to Improve Clinical Outcomes. *PLoS One.* 2014;(9)5:e97317.
28. Garcia FB, Gomide GPM, Pereira GA, Moraes-Souza H. Importance of screening and confirmatory tests to detect blood donors infected by the hepatitis C virus. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2008;30(3):218-22.
29. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Resolução RDC nº 153, de 14 de junho de 2004. Publicada no Diário Oficial da União de 24 de junho de 2004. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br>.
30. Lopes CL, Teles SA, Espirito-Santo MP. Prevalence, Risk factors and Genotypes of Hepatitis C Virus infections among Drug Users. *Rev Saúde Pública.* 2009;43(Suppl 1):43-50.
31. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C Virus Infection. *N Engl J Med.* 2001;345(1):41-52.
32. Contry-Cantilena C, VanRaden M, Gible J, Melpolder J, Sakil AO, Viladomiu BS, et al. Routes of Infection, Viremia, and liver Disease in Blood Donors Found to Have Hepatitis C Virus Infection. *N Engl J Med.* 1996;334:1691-6.
33. Olmer M, Bouchouareb D, Zandotti C, De Micco P, Lamballerie X. Transmission of the hepatitis C virus in a hemodialysis unit: evidence for nosocomial infection. *Clin Nephrol.* 1996;47:263-70.

34. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet*. 1997;349:825-32.
35. Thomas DL, Astemborski J, Rai RM, Anania FA, Schaffer M, Galai N, et al. The Natural History of Hepatitis C Virus Infection. *JAMA*. 2000;284:450-6.
36. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções. *Ministério da Saúde*. Brasília-DF; 2011.
37. Lewis-Ximenez LL, Lauer GM, Schulze ZW. Prospective Follow-up of Patients with Acute hepatitis C Virus Infection in Brazil. *Clin Infect Dis*. 2010;50(9):1222-30.
38. Seeff LB. Natural History of Chronic Hepatitis C. *Hepatology*. 2002;36(5):S35-46
39. Ge D, Fellay J, Thompson AJ. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature*. 2009;461:399-401.
40. Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. *Nat Genet*. 2009;41:1100-04.
41. Tarantino G, Marco VD, Petta S, Almasio PL, Barbaria F, Licata A, Bosco GL, Tripodo C, Stefano RD, Craxi A. Serum BLYS/BAFF predicts the outcome of acute hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat*. 2009;16(6):397-405.
42. Missiha SB, Ostrowski M, Heathcote EJ. Disease progression in chronic hepatitis C: modifiable and non modifiable factors. *Gastroenterology*. 2008;134:1699-714.
43. Lawson A. Hepatitis C virus-infected patients with a persistently normal alanine aminotransferase: do they exist and is this really a group with mild disease? *J Viral Hepat*. 2010;17(1):51-8.
44. Afdal NH. The Natural History of Hepatitis C. *Sem Liver Dis*. 2004;24:3-8.
45. Carrilho FJ, Kikuchi L, Branco F, Gonçalves CL. Clinical and Epidemiological Aspects of Hepatocellular Carcinoma in Brazil. *Clinics*. 2010;65(12):1285-90.
46. Seeff LB, Miller N, Rabkin CS, Buskell-Bales Z, Straley-Eason KD, Smoak BL, Johnson LD, et al. 45-Year follow-up of Hepatitis C Virus Infection in Healthy Young Adults. *Ann Intern Med*. 2000;132:105-11.
47. Davis GL, Albright JE, Cook SF, Rosenberg DM. Projecting future complications of chronic hepatitis C in the United States. *Liver Transpl*. 2003;9:331-8.

48. Allison RD, Conry-Cantilena C, Koziol D, Schechterly C, Ness P, Gible J, et al. A 25-Year study of the Clinical and Histologic Outcomes of hepatitis C Virus Infection and Its Modes of transmission in a Cohort of Initially Asymptomatic Blood Donors. *J Infect Dis*. 2012;206:654-61.
49. Busch MP. Insights into the epidemiologia, natural history and pathogenesis of hepatitis C virus infection from studies of infected donors and blood product recipients. *Transfus Clin Biol*. 2001 Jun;8(3):200-6.
50. Carrazone CFV, Brito AM, Gomes YM. Importância da avaliação sorológica pré-transfusional em receptores de sangue. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2004;26(2):93-8.
51. Portaria Nº 2.172 de 12 de novembro de 2013 – *Ministério da Saúde* [citado em 2014 Junho 02]. Disponível em: [www.http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Pos++Comercializacao++Pos++Uso/Hemovigilancia/Assunto+de+Interesse/Legislacao](http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Pos++Comercializacao++Pos++Uso/Hemovigilancia/Assunto+de+Interesse/Legislacao).
52. Portaria Nº 1407 de 01 de Agosto de 2002 - *Ministério da Saúde*. [citado em 2014 Julho 07]. Disponível em: bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2002/prt1407_01_08_2002.html.
53. Stramer SL, Glynn SA, Kleinman SH et al. Detection of HIV-1 and HCV Infections Among Antibody-negative Blood Donors By Nucleid Acid-Amplification toingng. *N Engl J Med*. 2004; 351:760-8.
54. Procedimento Operacional Padrão 021-011 de 2014. *Fundação Pró Sangue*.
55. Silva GF, Nishimura NF, Coleho KIR, Soares EC. Grading and Stadin Chronic Hepatitis C and Its Relation to Genotypes epidemiological factors in Brazilian Blood Donors. *The Brazilian Journal of infectious Diseases*. 2005;9(2):142-9.
56. Narciso-Schiavon JL, Schiavon LL, Carvalho-Filho RJ, Freire FC, Cardoso JR, Bordin JO, Silva AE, Ferraz ML. Anti-hepatitis C virus-positive blood donors: are women any different? *Transfus Med*. 2008 Jun;18(3):175-83.
57. Suman FR, Krishnamoorthy R, Panicker VK, Alexander S, Ida S. Is it essencial to inform the positive donor? A 2-year study in a tertiary care hospital. *J Nat Sci Biol Med*. 2011;2(2):185-7.
58. Matsuo J, Mizui M, Okita H, Katayama K. Follow up of the 987 Blood donors Founded with hepatitis C vírus Infection Over 9-18 years. *Hepatol Res*. 2012;12.
59. Strauss E. Barriers to care of Chronic Hepatitis Patientes in Latin America. *Arch Med Res*. 2007;38(6):711-5.

60. Katz LM. How can the blood transfusion medicine community contribute to public health in tough economic times? *J Infect Dis.* 2012;205(6):867-9.
61. Ryan KE, MacLenann, Barbara JAJ, Hewitt PE. Follow up of blood donors positive for antibodies to hepatitis C virus. *BMJ.* 1994;(308):696-7.
62. Capuani L, Bierrenbach AL, Abreu F. Accuracy of a Probabilistic Record-Linkage Methodology Used to Track Blood Donors in the Mortality Information System Database. *Cadernos de Saúde Pública.* In press; 2014.
63. Davies HT, Crombie IK, Tavakoli M. When can odds ratios mislead? *BMJ.* 1998;316(7136):989-91.
64. Barros AJ, Hirakata VN. Alternatives for logistic regression in cross-sectional studies: an empirical comparison of models that directly estimate the prevalence ratio. *BMC Med Res Methodol.* 2003;3:21.
65. Coutinho LMS, Scazufca M, Menezes PR. Métodos para estimar razão de prevalência em estudos de corte transversal. *Rev Saúde Pública.* 2008;42(6):992-8.
66. Bruggmann P. Accessing Hepatitis C patients who are difficult to reach: it is time to overcome barriers. *J Viral Hepat.* 2012;19(12):829-35.
67. Astell-Burt T, Flowerdew R, Boyle P, Dillon J. Is travel-time to a specialist centre a risk factor for non-referral, non-attendance and loss to follow up among patients with hepatitis C (HCV) infection? *Social Science & Medicine.* 2012;75:240-7.
68. Sundus A, Siddique O, Ibrahim MF, Abbasi Z, Aziz S. Hepatitis patients lost to follow-up at a liver centre in a tertiary care hospital of Karachi, Pakistan – a cross-sectional descriptive study. *J Pak Med Assoc.* 2013;63(12):1566-70.
69. Yehia BR, Scharanz AJ, Umscheid CA, Lo Re V. The Treatment Cascade for Chronic Hepatitis C Virus Infection in the United States: a Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2014;9(7).
70. Mravcik V, Strada L, Stolfa J, Bencko V, Groshkova T, Reimer J, et al. Factors associated with uptake, adherence, and efficacy of hepatitis C treatment in people who inject drugs: a literature review. *Patient Preference and Adherence.* 2013;7:1067-75.
71. Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M, Lam BP, Mishra A. Knowledge about infection is the only predictor of treatment in patients with chronic hepatitis C. *Journal of Viral Hepatitis.* 2013;20:550-5.

72. Razavi H. The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infection with today's treatment paradigm. *J Viral Hepat.* 2014;21(Suppl 1):34-59.
73. Wedemeyer H. Strategies to manage hepatitis C virus (HCV) disease burden. *J Viral Hepat.* 2014;21(Suppl 1):60-89.