

ANA CLAUDIA MARQUES BARBOSA DIAZ

**Prevalência de hepatite C em pacientes hematológicos submetidos
a transplante de células-tronco hematopoiéticas entre 2010 e 2020
no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo**

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
2022**



ANA CLAUDIA MARQUES BARBOSA DIAZ

**Prevalência de hepatite C em pacientes hematológicos submetidos
a transplante de células-tronco hematopoiéticas entre 2010 e 2020
no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo**

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

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 13 de outubro de 2011. A versão original está
disponível na Biblioteca da FMUSP)

**São Paulo
2022**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Diaz, Ana Claudia Marques Barbosa
Prevalência de hepatite C em pacientes
hematológicos submetidos a transplante de células-
tronco hematopoiéticas entre 2010 e 2020 no
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo / Ana Claudia Marques
Barbosa Diaz. -- São Paulo, 2022.
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.Prevalência 3.Doenças
hematológicas 4.Transplante de células-tronco
hematopoiéticas 5.Diagnóstico 6.Segurança do sangue
7.Terapêutica

USP/FM/DBD-324/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

*Dedico esse trabalho à minha filha, Isabella Barbosa
Diaz, fonte inesgotável de amor e de força para abraçar com gratidão a vida, quem abençoo
com a liberdade e a felicidade de ser quem é em toda sua plenitude nas suas futuras e
conscientes escolhas.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Dr. Vanderson Geraldo Rocha, Diretor do Serviço de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular do HC-FMUSP, pela anuência e coparticipação da especialidade na execução desse estudo.

Agradeço ao Dr. Alfredo Mendrone Júnior, Diretor Técnico-Científico, Gestor de Qualidade e Chefe da Divisão de Pesquisas, e à Nanci Alves Sales, Chefe da Divisão de Sorologias, ambos da Fundação Pró-Sangue Hemocentro de São Paulo, pela facilitação do acesso às sorologias de triagem dos receptores de TCTH do Banco de Sangue.

Agradeço a Dra. Jéssica Ramos, médica infectologista do HC-FMUSP, pela construção da ponte inicial entre os Serviços de Moléstias Infecciosas e Parasitárias e de Hematologia e Hemoterapia, particularmente o Ambulatório de TMO, viabilizando o alinhamento ao Departamento de Gerenciamento de Dados da Unidade Clínica de Terapia Celular do HC-FMUSP.

Agradeço à Leonardo Otuyama e à Bruna Moraes, ambos pertencentes ao Departamento de Gerenciamento de Dados da Unidade Clínica de Terapia Celular do Serviço de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular do HC-FMUSP pela prestimosa ajuda no fornecimento e na organização dos dados referentes à triagem sorológica e virológica pré-transplante dos pacientes submetidos a TCTH.

Agradeço, especialmente, ao Dr. César de Almeida Neto, Professor do Programa de Pós-Graduação em Ciência Médicas da FMUSP e Chefe do Departamento de Aférese da Divisão de Medicina Transfusional da Fundação Pró-Sangue de São Paulo, pela gentileza, generosidade e disponibilidade ao suporte técnico em Hematologia e Hemoterapia com inestimáveis contribuições em segurança transfusional, essencialmente relevantes para a descrição dos resultados e o desenvolvimento da discussão.

Agradeço carinhosamente às Pós-Graduandas de Hepatites Virais: Maria Laura Mariano de Matos, Soraia Mafra Machado, Luciana Azevedo Callefi, Camila Rodrigues, Rosário Quiroga Ferrufino e Silvia Mónica Yapura Jaldin por todos esses anos de amizade, de companheirismo e de suporte mútuo.

Finalmente, agradeço imensamente à Dra. Maria Cássia Jacintho Mendes Corrêa pelo convívio amoroso, pela dedicação e pela partilha generosa do seu conhecimento, de suas experiências e da sua sabedoria ao longo do percurso da Pós-Graduação que me permitiram concretizar esse trabalho.

*“I’d made it this far and refused to give up because
all my life I had always finished the race”.*

Louis Zamperini

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. *Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da USP: parte IV (Vancouver) / Sistema Integrado de Bibliotecas da USP*; Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro, coordenadora; Maria Claudia Pestana; Maria Cristina Cavarette Dziabas; Eliana Maria Garcia; Maria Fatima dos Santos, Maria Marta Nascimento; Suely Campos Cardoso. 3a ed. ed. amp. mod. São Paulo: SIBI/USP. 2016. (Caderno de estudos).

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

RESUMO

Diaz ACMB. Prevalência de hepatite C em pacientes hematológicos submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas entre 2010 e 2020 no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

A hepatite C é reconhecidamente um desafio internacional de saúde pública e sua erradicação constitui meta bem estabelecida pela Agenda 2030 da Organização das Nações Unidas. Está incontestavelmente associada a doenças hematológicas, tanto no contexto de manifestações extra-hepáticas quanto de transmissibilidade por meio de suporte hemoterápico, e pode ser direta ou indiretamente implicada no desenvolvimento de complicações hepáticas, contribuindo para o aumento da complexidade de TCTH. Mudanças recentes no seu comportamento epidemiológico mediadas pelo aperfeiçoamento do diagnóstico, da qualidade e da segurança transfusional e das terapias antivirais vem impactando na sua prevalência, especificamente entre receptores de TCTH. O objetivo desse estudo foi redimensionar a frequência do agravo nessa população e avaliar suas consequências entre os infectados pelo HCV. Trata-se de estudo com desenho duplo: numa primeira etapa, com um desenho transversal, retrospectivo e descritivo e, numa segunda etapa, com um desenho de coorte, retrospectivo e descritivo. Na primeira etapa, determinou-se a prevalência pré-transplante de doenças transmitidas por sangue, particularmente da hepatite C, entre pacientes hematológicos submetidos a TCTH no HC-FMUSP de janeiro de 2010 a janeiro de 2020. Na segunda etapa, avaliaram-se as características demográficas e clínicas, seguimento e desfecho terapêutico de indivíduos com sorologia reagente e/ou viremia detectada para HCV identificados nessa população. No período avaliado, foram realizados 1370 TCTH, sendo 1033 procedimentos autólogos. Foram admitidos no estudo 1258 pacientes, após exclusão de 71 transplantes duplicados por receptor, 35 e 6 pacientes com doenças não hematológicas e sem marcadores para o HCV, respectivamente. As soroprevalências de doenças transmissíveis por sangue foram de 0,56% para HCV, 0,72% para HBV, 1,11% para HIV, 0,56% para HTLV 1 e 2, 1,94% para Sífilis e 0,66% para doença de Chagas. Foram identificados 7 pacientes com sorologia reagente para hepatite C, 4 deles com doenças hematológicas possivelmente relacionadas a manifestações extra-hepáticas e 5 efetivamente virêmicos. Três pacientes evoluíram com disfunção hepática no pós-TCTH, um deles com provável SOS essencialmente associada à infecção crônica pelo HCV. Dos 5 pacientes virêmicos, 4 foram submetidos a retratamento com drogas antivirais de ação direta após falência terapêutica e eventos adversos documentados em terapia prévia baseada em interferon, atingindo altos índices de resposta virológica. Não foram computados óbitos, tanto de causa hematológica quanto hepática, entre os pacientes infectados pelo HCV. Em conclusão, o estudo sinaliza para o debate de questões valiosas sobre a prevalência e o desfecho de hepatite C entre pacientes hematológicos submetidos a TCTH na atualidade como a frequência reduzida do agravo na população avaliada e seu risco aparentemente semelhante ao da população geral adulta brasileira, a necessária manutenção da rotina diagnóstica da doença para seu apropriado manejo terapêutico e as excelentes perspectivas de erradicação virológica com as terapias antivirais disponíveis, demandando análises multicêntricas complementares para validação dos seus achados.

Palavras-chave: Hepatite C. Prevalência. Doenças hematológicas. Transplante de células-tronco hematopoiéticas. Diagnóstico. Segurança do sangue. Terapêutica.

ABSTRACT

Diaz ACMB. Prevalence of hepatitis C in hematological patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation between 2010 and 2020 at Hospital das Clínicas, Faculty of Medicine, University of São Paulo [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2022.

Hepatitis C is recognized as an international public health challenge and its eradication is a well-established goal in the 2030 Agenda of the United Nations. It is indisputably associated with hematologic diseases, both in the context of extrahepatic manifestations and transmissibility through hemotherapy support, and may be directly or indirectly implicated in the development of hepatic complications, contributing to the increase in the complexity of HSCT. Recent changes in its epidemiological behavior mediated by the improvement of diagnosis, transfusion quality and safety and antiviral therapies have impacted its prevalence, specifically among HSCT recipients. The objective of this study was to re-dimension the frequency of the condition in this population and to evaluate its consequences among those infected with HCV. This is a study with a double design: in the first stage, with a cross-sectional, retrospective and descriptive design and, in a second stage, with a cohort, retrospective and descriptive design. In the first stage, we determined the pre-transplant prevalence of blood-borne diseases, particularly hepatitis C, among hematological patients undergoing HSCT at HC-FMUSP from January 2010 to January 2020. In the second stage, we evaluated the demographic and clinical characteristics, follow-up and therapeutic outcome of individuals with reactive serology and/or detected viremia for HCV identified in this population. In the evaluated period, 1370 HSCT were performed, 1033 of which were autologous procedures. A total of 1258 patients were enrolled in the study, after excluding 71 duplicate transplants per recipient, 35 and 6 patients with non-hematological diseases and without markers for HCV, respectively. The seroprevalences of bloodborne diseases were 0.56% for HCV, 0.72% for HBV, 1.11% for HIV, 0.56% for HTLV 1 and 2, 1.94% for Syphilis and 0.66% for Chagas disease. Seven patients with reactive serology for hepatitis C were identified, 4 of them with hematological diseases possibly related to extrahepatic manifestations and 5 effectively viremic. Three patients evolved with post-HSCT liver dysfunction, one of them with probable SOS essentially associated with chronic HCV infection. Of the 5 viremic patients, 4 underwent retreatment with direct-acting antiviral drugs after treatment failure and adverse events documented in previous interferon-based therapy, achieving high rates of virological response. Deaths, both from hematological and hepatic causes, were not computed among patients infected with HCV. In conclusion, the study points to the debate of valuable questions about the prevalence and outcome of hepatitis C among hematological patients currently undergoing HSCT, such as the reduced frequency of the condition in the evaluated population and its apparently similar risk to that of the general Brazilian adult population, the necessary maintenance of the disease's diagnostic routine for its appropriate therapeutic management and the excellent perspectives of virological eradication with the available antiviral therapies, demanding complementary multicenter analyzes to validate their findings.

Keywords: Hepatitis C. Prevalence. Hematological diseases. Hematopoietic stem cell transplantation. Diagnosis. Blood safety. Therapy.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Fluxograma da seleção de receptores de TCTH entre janeiro de 2010 e janeiro de 2020 para avaliação de prevalência de hepatite C	37
-------------------	---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Doenças de base dos receptores de TCTH entre janeiro de 2010 e janeiro de 2020	36
Tabela 2 - Marcadores sorológicos de pacientes hematológicos pré-TCTH entre janeiro de 2010 e janeiro de 2020.....	37
Tabela 3 - Doenças hematológicas dos receptores de TCTH incluídos no estudo entre janeiro de 2010 e janeiro de 2020	38
Tabela 4 - Perfil sorológico basal do seguimento hematológico de receptores de TCTH com sorologia reagente para HCV	39
Tabela 5 - Características da doença hematológica e do transplante de receptores de TCTH com sorologia reagente para HCV	40
Tabela 6 - Características do tratamento baseado em interferon associado a ribavirina em receptores TCTH com hepatite C virêmica	41
Tabela 7 - Características do tratamento baseado em drogas antivirais de ação direta em receptores TCTH com hepatite C virêmica	42
Tabela 8 - Descrição detalhada dos receptores de TCTH virêmicos identificados.....	43

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1** - Distribuição anual de TCTH realizados entre janeiro de 2010 e janeiro de 2020..... 35
- Gráfico 2** - Distribuição anual por tipo de TCTH realizado entre janeiro de 2010 e janeiro de 2020 35

LISTA DE QUADROS

- Quadro 1** - Revisão bibliográfica de prevalência de hepatite C entre receptores de TCTH..... 19
- Quadro 2** - Revisão bibliográfica de prevalência de hepatite C entre doadores de sangue brasileiros..... 23

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Anti-HBc total	Anticorpo contra o Antígeno do Core Viral do Vírus da Hepatite B IgM e IgG
Anti-HBs	Anticorpo contra o Antígeno de Superfície do Vírus da Hepatite B
Anti-HCV	Anticorpo contra o Vírus da Hepatite C
CDA	Centro de Análise de Doenças
CIBMTR	Centro Internacional de Pesquisa em Sangue e Transplante de Medula
CMV	Citomegalovírus
CTH	Células-Tronco Hematopoiéticas
CTMO	Centro de Transplante de Medula Óssea
DAA	Drogas Antivirais de Ação Direta
DCV	Daclatasvir
DECH	Doença Enxerto Contra Hospedeiro
DGCB	Difuso de Grandes Células B
DLP	Dislipidemia
DM	Diabetes Mellitus
EBV	Vírus Epstein-Barr
EDA	Endoscopia Digestiva Alta
ELISA	Ensaio de Imunoabsorção Enzimática
EPO	Eritropoietina
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HAV	Vírus da Hepatite A
HBsAg	Antígeno de Superfície do Vírus da Hepatite B
HBV	Vírus da Hepatite B
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HCMED	Laboratório Central do HC-FMUSP
HCV RNA	Ácido Ribonucleico do Vírus da Hepatite C
HCV	Vírus da Hepatite C
HHV-6	Herpes Vírus-6
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana

HSV	Vírus Herpes Simples
HTLV 1 e 2	Vírus T Linfotrópico Humano 1 e 2
ICESP	Instituto do Câncer do Estado de São Paulo
INF	Interferon
INFc	Interferon Convencional
LH	Linfoma de Hodgkin
LMA	Leucemia Mielóide Aguda
LNH	Linfoma não-Hodgkin
MM	Mieloma Múltiplo
NAT	Teste para Detecção de Ácido Nucleico
OMS	Organização Mundial de Saúde
ONU	Organização das Nações Unidas
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
PCR	Reação em Cadeia de Polimerase
PegINF	Interferon Peguilado
RIBA	Teste Imunoblot Recombinante
RVS	Resposta Viroológica Sustentada
SBTMO	Sociedade Brasileira de Terapia Celular e Transplante de Medula Óssea
SMV	Simeprevir
SOF	Sofosbuvir
SOS	Síndrome Oclusiva Sinusoidal
SUS	Sistema Único de Saúde
TCTH	Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas
TMO	Transplante de Medula Óssea
VZV	Vírus Varicela Zoster

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
1.1	Epidemiologia da hepatite C	16
1.2	O vírus da hepatite C e as doenças hematológicas	17
1.3	Hepatite C e TCTH	18
1.4	Prevalência de hepatite C em TCTH	19
1.4.1	Evolução diagnóstica da hepatite C	20
1.4.2	Organização e regulamentação dos serviços de hemoterapia	21
1.4.3	Avanços na terapêutica antiviral da Hepatite C	24
2	JUSTIFICATIVA	26
3	OBJETIVOS	28
3.1	Objetivo principal	28
3.2	Objetivos secundários	28
4	MÉTODOS	30
4.1	Desenho do estudo	30
4.2	População estudada	30
4.3	Critérios de inclusão e de exclusão	30
4.3.1	Critérios de inclusão	30
4.3.2	Critérios de exclusão	30
4.4	Revisão bibliográfica	31
4.5	Coleta de dados	31
4.5.1	Variáveis avaliadas em pacientes com sorologia para hepatite C reagente	32
4.5.2	Variáveis avaliadas em pacientes com viremia para hepatite C detectada	32
4.6	Testes laboratoriais avaliados	32
4.7	Aspectos éticos	33
4.8	Análise estatística	33
5	RESULTADOS	35
6	DISCUSSÃO	45
7	CONCLUSÕES	51
	REFERÊNCIAS	53
	ANEXOS	61
	ANEXO A - Instrumento padronizado de coleta de dados destinado a pacientes com sorologia reagente para hepatite C	61

ANEXO B- Descrição de variáveis para coleta de dados destinada a pacientes com sorologia reagentes para hepatite C.....	68
--	-----------

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 Epidemiologia da hepatite C

A hepatite C destaca-se como uma das principais causas de doença hepática crônica no mundo. De evolução lenta, insidiosa e, frequentemente, assintomática, determina amplo espectro de lesões hepáticas, incluindo desde alterações histológicas mínimas até cenários de fibrose avançada e culminando no desenvolvimento de cirrose associada ou não a hipertensão portal e hepatocarcinoma, com suas repercussões clínicas potencialmente desastrosas e fatais^{1,2}.

A hepatite C, juntamente com as demais hepatites virais, foi, recentemente, reconhecida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como desafio internacional de saúde pública de magnitude comparável a doenças infecciosas como infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), tuberculose e malária. Sua erradicação constitui meta bem estabelecida da Agenda 2030 para o Desenvolvimento Sustentável elaborada pela Organização das Nações Unidas (ONU), visando à implantação de estratégias de impacto para redução da morbimortalidade da doença em curto e médio prazo. Dentre as ações estruturadas para combate do agravo definidas pela Agenda, ressaltam-se medidas para intensificação diagnóstica e redimensionamento da epidemia, fundamentais para o planejamento de intervenções assistenciais no âmbito de saúde pública^{1,3}.

Atentando para relevância de delineamento epidemiológico atualizado, a OMS tem revisado sistemática e frequentemente dados globais de prevalência, incidência e morbimortalidade da hepatite C. Até 2013, por exemplo, acreditava-se que 184 milhões de pessoas apresentavam antecedente de infecção pelo Vírus da Hepatite C (HCV) e que de 130 a 150 milhões estariam cronicamente doentes, representando uma prevalência mundial do agravo na ordem de 2 a 3%. Em 2014, a estimativa de infectados pelo vírus foi reduzida para 115 milhões de indivíduos, com prevalência calculada de 1,6% e projeção de 80 milhões de virêmicos na época^{4,5}. Em 2015, uma criteriosa reavaliação restringiu novamente o número de acometidos pela hepatite C para 100 milhões de pessoas, 71 milhões delas com viremia detectável, correspondendo a uma prevalência global da doença de 1,4%, variando significativamente entre regiões e países no ano mencionado⁶. Atualmente, estima-se que, aproximadamente, 58 milhões de pessoas estejam cronicamente infectadas pelo HCV no mundo⁷. Apesar da redução expressiva do número de casos estimados de hepatite C, baseada em sistemas de informação e, possivelmente, relacionada ao aperfeiçoamento diagnóstico e

terapêutico, observa-se a manutenção de elevada carga mundial da doença e dos custos sociais decorrentes⁵.

Alinhado à OMS, o Brasil tem procurado empreender atualizações epidemiológicas do agravo no país. Até 2013, por exemplo, admitia-se que 1,6 milhões de brasileiros estariam infectados pela hepatite C, representando prevalência da doença na ordem de 0,8%⁸. Entre 2016-2017, o Ministério da Saúde, em parceria com a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS)/Washington e Centro de Análise de Doenças (CDA), por meio da aplicação de modelos matemáticos a bases integradas de dados do sistema de saúde, revisou as estimativas de soroprevalência de HCV no Brasil para, aproximadamente, 0,7% entre pessoas de 15 a 69 anos de idade, correspondendo a 1.032.000 indivíduos possivelmente expostos ao vírus e 657.000 efetivamente virêmicos, demandando tratamento específico na referida faixa etária no período⁹. Recentemente, o CDA por meio do Observatório Polaris, estimou a existência de 604.000 infectados pelo HCV e prevalência de até 0,4% da hepatite C no país¹⁰.

1.2 O vírus da hepatite C e as doenças hematológicas

A hepatite C está claramente associada a doenças hematológicas.

No contexto das manifestações extra-hepáticas, inúmeras metanálises têm confirmado o risco aumentado de Linfoma não-Hodgkin (LNH) de células B em portadores de hepatite C, notavelmente de determinados padrões histológicos como LNH de zona marginal, LNH Difuso de Grandes Células B (DGCB) e Linfoma Linfoplasmocitoide. A baixa incidência cumulativa de LNH mediante erradicação do HCV bem como a recorrência frequente da neoplasia após recidiva viral corroboram essa associação. Embora o HCV não possa ser considerado um vírus oncogênico tipicamente estrito, supostamente, assumiria papel de gatilho exógeno para ativação de linfócitos B, induzindo mecanismos de restrição de reatividade com seleção de populações celulares e desencadeando, em última análise, a linfoproliferação descontrolada de células B diretamente envolvida na patogênese tumoral^{2,11,12}.

No contexto da transmissibilidade, abundantes evidências de contaminação pelo HCV durante transfusão de hemocomponentes e hemoderivados, particularmente na era pré-rastreio de doadores de sangue, têm demonstrado maiores taxas da infecção entre pacientes hematológicos dada necessidade reiterada de suporte hemoterápico em consequência da doença de base ou da quimioterapia^{13,14}. Locasciulli et al., por exemplo, analisaram a prevalência e história natural da hepatite C entre crianças italianas com diagnóstico de leucemia entre 1968 e 1982. De 386 pacientes avaliados, 256 apresentavam soro estocado submetido à testagem de

Anticorpo contra o Vírus da Hepatite C (Anti-HCV) com soropositividade em 5,4% dos casos. De 125 sobreviventes, 114 mantiveram seguimento prospectivo até junho de 1996 com identificação de Ácido Ribonucleico do Vírus da Hepatite C (HCV RNA) positivo ao final do período comumente associado à sorologia não reagente em 49% dos casos, indicando provável contaminação desses pacientes durante o acompanhamento da doença hematológica¹³. Kawatani et al., por sua vez, investigaram a incidência de hepatites virais e a disfunção hepática em pacientes adultos em quimioterapia para malignidades hematológicas em hospital universitário japonês entre novembro de 1989 a dezembro de 1999. Aplicando testes Anti-HCV de primeira e segunda geração ao longo do período, entre 268 pacientes avaliados, identificaram 4,5% e 8,2% de soropositividade HCV pré e pós-quimioterapia, respectivamente, apontando para melhora da acurácia diagnóstica com a testagem de segunda geração possivelmente associada à contaminação pelo HCV de alguns pacientes durante o tratamento neoplásico¹⁵. Mansour et al., por seu turno, apreciaram a prevalência de infecção pelo Vírus da Hepatite B (HBV) e HCV entre 200 jovens pacientes talassêmicos egípcios politransfundidos entre 2009 e 2010, verificando positividade para Anti-HCV de 40,5% e 19,5% pelos métodos Ensaio de Imunoabsorção Enzimática (ELISA) e Teste Imunoblot Recombinate (RIBA), respectivamente, considerando a alta frequência da hepatite C naquele país¹⁶.

1.3 Hepatite C e TCTH

A hepatite C representa desafio clínico no âmbito de Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas (TCTH). TCTH são procedimentos terapêuticos cada vez mais empregados na atualidade para manejo de desordens hematológicas malignas ou não e de outras doenças não hematológicas, com elevadas taxas de sucesso e riscos inerentes à complexidade da técnica, independentemente do tipo (autólogo ou alogênico) ou fonte celular (medula óssea, sangue periférico ou cordão umbilical).

Receptores de TCTH estão especialmente sujeitos à disfunção hepática potencialmente grave de variadas etiologias, incluindo infiltração hepática tumoral, reações transfusionais, infecções hepatotrópicas como as causadas por Citomegalovírus (CMV), Vírus Herpes Simples (HSV), Vírus Varicela Zoster (VZV), entre outros, hepatotoxicidade a drogas e Doença Enxerto Contra Hospedeiro (DECH). Na vigência de infecção crônica pelo HCV, tais disfunções podem estar relacionadas também à exacerbação e/ou à reativação viral ou ao desenvolvimento de Síndrome Oclusiva Sinusoidal (SOS) conforme condicionamento mieloablativo utilizado em transplante alogênico^{13,17-23}.

1.4 Prevalência de hepatite C em TCTH

Vários estudos têm sido conduzidos na tentativa de delinear o impacto clínico da hepatite C em receptores de TCTH adultos e pediátricos, passando, obrigatoriamente, pela estimativa da frequência do agravo nessa população. Considerando como marco a instituição de procedimentos de hemovigilância relativos ao HCV em serviços de hemoterapia a partir de 1992, é possível constatar uma queda progressiva da prevalência da infecção entre os transplantados de células-tronco hematopoiéticas (CTH) ao longo do tempo. Na era pré-rastreio de doadores de hemocomponentes e hemoderivados, por exemplo, descreviam-se soroprevalências de HCV variando de 29,6 a 48,8% e viremias de até 38,8%, ainda que na época os testes sorológicos disponíveis apresentassem baixa acurácia para identificação da doença²⁴⁻²⁶. Durante a fase de transição entre as eras pré e pós-rastreio, no entanto, as soroprevalências de HCV bem como as viremias apresentavam taxas mais amenas, em torno de 10%, com exceção de índice observado em estudo japonês que englobou TCTH realizados em ampla faixa de tempo predominantemente pré-rastreio de doadores²⁷⁻³⁰. Já na era pós-rastreio, mais precisamente entre 1995 e 2016, as soroprevalências de HCV entre receptores de TCTH oscilaram de 1,08 a 4,1% e as viremias de 0,92 a 6%^{20,22,31-35}. Mesmo no Egito, em que a frequência da hepatite C é bastante elevada, pôde-se observar redução na soroprevalência de HCV de 41,7% para 19% em pacientes transplantados entre 1997 e 2001 e 2004 e 2016, respectivamente^{23,36}. A descrição dos estudos encontrados apontando a trajetória epidemiológica da hepatite C entre pacientes submetidos a TCTH está sumarizada no Quadro 1.

Quadro 1 - Revisão bibliográfica de prevalência de hepatite C entre receptores de TCTH

Autor / Ano da publicação	População estudada	TCTH / Ano	Método diagnóstico	Prevalência Hepatite C
Locasciulli et al., 1991	128 crianças e adultos Gênova e Milão	Alogênicos (1977 a 1986)	ELISA de 1º geração	Soroprevalência de 29,6%
Strasser et al., 1999	355 crianças e adultos Seattle	Autólogos e alogênicos (1987 a 1988)	HCV RNA	Viremia pré-TCTH de 17% e de 32% em até 100 dias pós-TCTH
Ivantes et al., 2004	259 adultos Curitiba	Autólogos e alogênicos (1979 a 1990)	ELISA de 2º e 3º geração, RIBA e HCV RNA	Soroprevalência de 48,8% (39/80) e viremia 38,8% (31/80)

continua

conclusão

Quadro 1 - Revisão bibliográfica de prevalência de Hepatite C entre receptores de TCTH

Autor / Ano da publicação	População estudada	TCTH / Ano	Método diagnóstico	Prevalência Hepatite C
Peffault de Latour et al., 2004	1078 crianças e adultos e 158 controles Paris	Alogênicos (1973 a 1995)	ELISA de 1° e 2° geração e HCV RNA	Soroprevalência de 11,7% e viremia de 9,93%
Tomas et al., 2000	298 crianças e adultos Madri	Alogênicos (1982 a 2015)	ELISA de 2° e 3° geração e HCV RNA	Prevalência de 9,73%
Hamaguchi et al., 2002	135 crianças e adultos Japão (multicêntrico)	Alogênicos (1986 a 1998)	Sorologia não especificada e HCV RNA	Soroprevalência de 43%
Locasciulli et al., 1999	193 crianças e adultos Europa (multicêntrico)	Alogênicos (1995)	ELISA de 2° geração, RIBA e HCV RNA	Soroprevalência de 4,1% e viremia de 6% (11/182)
Shamsi et al., 2008	350 crianças e adultos Paquistão (multicêntrico)	Autólogos e alogênicos (1995 a 2004)	HCV RNA	Viremia de 4%
El-Sayed et al., 2004	103 crianças e adultos Cairo	Alogênicos (1997 a 2001)	ELISA de 3° geração e HCV RNA	Soroprevalência 41,7% e viremia 10,7%
Ramos et al., 2008	1831 crianças e adultos e 31 controles HCV negativos Texas	Alogênicos (1998 e 2007)	ELISA de 2° geração e HCV RNA	Soroprevalência de 1,7%
Yakushijin et al., 2016	4171 crianças e adultos – Japão (multicêntrico)	Alogênicos (1999 a 2010)	Não especificado	Soroprevalência de 1,08%
Francisci et al., 2006	109 crianças e adultos Itália	Alogênicos (2001 a 2004)	ELISA de 3° geração e HCV RNA	Soroprevalência de 3,7% e viremia de 0,92%
Nakasone et al., 2013	7831 adultos Japão (multicêntrico)	Alogênicos (2006 a 2009)	Sorologia não especificada	Soroprevalência de 1,7%
Arai et al., 2016	8443 adultos Japão (multicêntrico)	Alogênicos (2008 a 2012)	Sorologia não especificada	Soroprevalência de 1,5%
Abdelbary et al., 2020	190 adultos Cairo	Autólogos e alogênicos (2004 a 2016)	Sorologia não especificada	Soroprevalência de 19%

Seguramente, a prevalência estimada de hepatite C entre receptores de TCTH sofreu cronologicamente preponderante influência de três fatores: a evolução do diagnóstico laboratorial da doença, a organização e a regulamentação dos serviços de hemoterapia e o avanço da terapêutica antiviral.

1.4.1 Evolução diagnóstica da hepatite C

Desde a descoberta do HCV em 1989 por Choo et al., inúmeros esforços têm sido empreendidos para o aprimoramento das técnicas diagnósticas de rastreamento e confirmação da infecção^{13,37}. Em um primeiro momento, foram viabilizados testes de rastreio como o ELISA de rápida execução, fácil automação, altas sensibilidade e confiabilidade e custo relativamente baixo. O ELISA de primeira geração, que utilizava um único peptídeo como alvo para captura de anticorpos, particularmente, apresentava sensibilidade entre 70 e 80%, porém valor preditivo positivo de 30 a 50% em populações de baixo risco para doença, representando um maior número de resultados falso-positivos nesses grupos que incluíam doadores de sangue. O ELISA de segunda geração, por sua vez, já endereçado a duas proteínas recombinantes, teve sua sensibilidade e valor preditivo positivo para indivíduos de baixo risco elevados para 92 a 95% e 50 a 61%, respectivamente, e o tempo médio de soroconversão reduzido de 16 para 10 semanas³⁸. Largamente utilizado em estudos clínicos pós-TCTH conforme descrito anteriormente, o ELISA de segunda geração pode ter subestimado a frequência da hepatite C na época por sua negatividade em situações de imunodepressão severa associada ao quadro hematológico de base ou a superestimado considerando a possível transferência passiva de anticorpos Anti-HCV durante suporte hemoterápico aos transplantados na ausência de viremia^{13,25}. Testes suplementares de maior especificidade como RIBA foram instituídos na ocasião para tentar compensar as deficiências do ELISA com significativas restrições até o surgimento da metodologia confirmatória de Reação em Cadeia de Polimerase (PCR) na década de 90, permitindo identificação direta do HCV na circulação e comprovação de infecção ativa^{1,13,38,39}. A aplicação de HCV RNA garantiu a determinação de taxas de prevalência mais fidedignas da doença em análises mais recentes, sobretudo entre receptores de CTH que, frequentemente, apresentam sorologias negativas em função da imunossupressão^{13,25,40}. Finalmente, o ELISA foi aperfeiçoado para rastreio na versão de terceira geração, direcionado a antígenos recombinantes ou peptídeos sintéticos associados a antígeno da região NS5 e atingindo sensibilidade de 97%, aliada à redução do tempo médio de soroconversão para 7 a 8 semanas e favorecendo ainda mais o diagnóstico e o delineamento epidemiológico da hepatite C³⁸.

1.4.2 Organização e regulamentação dos serviços de hemoterapia

O desenvolvimento de técnicas diagnósticas específicas para detecção do Vírus da Hepatite A (HAV) e HBV possibilitou o reconhecimento de agente etiológico distinto para hepatites transfusionais cada vez mais frequentes nos anos 70. Em uma década de intensas

pesquisas, o patógeno persistiu desconhecido, porém inúmeras evidências certificaram sua eficiente transmissão sanguínea e ampla correlação clínica com hepatites Não A, Não B³⁷. A posterior identificação do HCV, associada à epidemia de HIV em curso na época, despertou acentuada preocupação na comunidade internacional relacionada à segurança transfusional, conduzindo ao desenvolvimento de políticas e regulações específicas e de inovações tecnológicas aplicadas a serviços de hemoterapia a partir da década de 90, impactando severamente nas taxas de transmissão de hepatite C em todo mundo^{13,25,41}. Dados da OMS corroboram essa afirmação, indicando que 80,3 a 99,9% das doações sanguíneas no mundo em 2020 foram submetidas a procedimentos básicos de qualidade, com taxas atuais de transmissão de hepatite C por hemotransusão extremamente baixas, variando de 0,06 até 1%, mesmo em países de menor renda cuja rastreabilidade sanguínea não é completamente assegurada⁴².

No Brasil, a organização e a regulamentação dos serviços de hemoterapia tiveram início em 1980 com a criação do Programa Nacional de Sangue e Hemoderivados denominado Pró-Sangue e a elaboração de agenda política comprometida com a padronização e a fiscalização de procedimentos⁴¹. Em 1988, sancionou-se a primeira lei do setor que estabeleceu a obrigatoriedade do cadastro de doadores e o rastreamento de doenças infecciosas como hepatite B, sífilis, doença de Chagas, malária e infecção pelo HIV⁴³. Em 1989, publicou-se portaria detalhando normas técnicas para o funcionamento dos serviços de hemoterapia brasileiros, aprimorada em 1993 com a inclusão de testagem para HCV dos doadores, empregando-se técnicas mais sensíveis para rastreamento da doença⁴⁴⁻⁴⁵. Em 2002, nova portaria dentre inúmeras subsequentes de semelhante teor, determinou a obrigatoriedade dos Testes para Detecção de Ácidos Nucleicos (NAT) para HIV e HCV no sangue doado que, por questões financeiras e estruturais, somente foram implantados em todo território brasileiro após aprovação de tecnologia nacional em 2014⁴⁶⁻⁴⁹. Atualmente, o Brasil possui conjunto normativo avançado em hemoterapia que proporciona instrumentos para garantia da segurança transfusional e excelência na qualidade dos produtos sanguíneos^{41,50}. Dados do relatório de Hemovigilância validam essa informação, indicando que, de 2007 a 2015, foi notificada uma média anual de 7,2 casos de doenças transmissíveis por sangue, com taxa média acumulada de 0,20 ocorrências para cada 100.000 transfusões, e que, de 1995 a 2015, foram documentados apenas 13 casos de hepatite C transmitida ao suporte hemoterápico⁵¹. Concomitantemente, bancos de sangue brasileiros vêm constatando queda na prevalência de várias infecções veiculadas por sangue entre doadores, particularmente a hepatite C, possivelmente atribuída à melhora na triagem clínica e laboratorial dos serviços hemoterápicos, bem como às mudanças nas composições demográficas regionais refletindo, em última análise, um decréscimo da frequência da patologia

na comunidade e, conseqüentemente, a redução no risco de transmissão por meio da infusão de hemocomponentes e hemoderivados⁵²⁻⁵⁸. A descrição dos estudos mais recentes encontrados apontando a soroprevalência da hepatite C em grandes bancos de sangue brasileiros encontra-se sumarizada no Quadro 2.

Quadro 2 -Revisão bibliográfica de prevalência de hepatite C entre doadores de sangue brasileiros

Autor Ano publicação	População estudada	Transfusões/Ano	Soroprevalência HCV	Demais soroprevalências
Almeida Neto et al., 2013	SP, BH, Recife	307.354 doações Janeiro a dezembro 2007	191/100.000 doações Incidência 3.11/100.000 pessoas-ano e Risco residual 5/1.000.000 doações	HBsAg e Anti-HBc concordantes 289/100.000 doações
Levi et al., 2016	SP (Albert Einstein)	139.160 doações 2004-2015	HCV 0,068%	HIV 0,025%
Mendes-Oliveira et al., 2015	BH (Hemominas)	93.534 primeiras doações 2007-2010	HCV 0,09%	-
Monich et al., 2016	Curitiba (Hemobanco)	399.280 doações Janeiro de 2003 a dezembro de 2012	HCV 0,8%	HBsAg 0,3% Anti-HBc 2,7% HIV 0,9% Sífilis 0,5% Chagas 0,6% HTLV 0,2%
Silva et al., 2016	MG (Hemominas)	1.864.553 doações Janeiro de 2006 a dezembro de 2012	HCV 0,15%	HBsAg 0,18% Anti-HBc 1,26% Sífilis 0,88% HIV 0,36% Chagas 0,13% HTLV 0,09%
Vieira et al., 2017	Pará (Hemopa)	528.921 doações Janeiro de 2009 a dezembro de 2014	HCV 63/100.000 doações Incidência 2,65/100.000 pessoas/ano pós NAT Risco residual 1/769.321 doações	HIV 209.9/100.000 doações Incidência 14,03/100.000 pessoas/ano pós NAT Risco residual 1/769.321 doações
Pessoni et al., 2019	Goiás (Hemogo)	149.891 doações Janeiro de 2010 a dezembro de 2016	HCV 0,46%	HBV 1,63% Sífilis 0.87% HIV 0,21% Chagas 0,21% HTLV 0,09%

1.4.3 Avanços na terapêutica antiviral da hepatite C

O benefício do tratamento da hepatite C é inquestionável, especialmente em pacientes hematológicos com indicação de TCTH, dado impacto expressivo na morbimortalidade, tanto pela redução do risco de disfunção hepática relativo à reativação e à exacerbação viral e SOS após o Transplante de Medula Óssea (TMO), progressão da fibrose, desenvolvimento de cirrose precoce e de hepatocarcinoma, quanto pela redução do risco de recaída da doença hematológica, particularmente de LNH.

Por um longo tempo, o tratamento da hepatite C em pacientes hematológicos representou um grande desafio na prática clínica. Na era da terapia baseada no uso de Interferon (INF) associado a ribavirina, a baixa tolerância às drogas relacionada ao agravamento frequente das anormalidades hematológicas com consequente suspensão precoce limitava, severamente, sua efetividade já reconhecidamente modesta. Além disso, a indicação dessa modalidade terapêutica dependia de critérios restritos de elegibilidade devido ao seu potencial efeito imunomodulador e ao risco de desenvolvimento de DECH no caso de transplantes alogênicos^{17,24,40,59-61}.

O advento da terapia baseada em Drogas Antivirais De Ação Direta (DAA) modificou radicalmente esse contexto, propiciando maior tolerabilidade, segurança e altas taxas de Resposta Viroológica Sustentada (RVS), mesmo na vigência de condições clínicas complexas próprias dos quadros hematológicos^{24,60,61}.

2 JUSTIFICATIVA

2 JUSTIFICATIVA

Considerando a relevância da hepatite C no cenário mundial e a perspectiva de erradicação da doença em futuro breve, aliadas a sua incontestável associação a patologias hematológicas e as potenciais implicações na complexidade do TCTH, e tendo em vista sua recente mudança de comportamento epidemiológico em função do aperfeiçoamento do seu diagnóstico, da segurança transfusional e da terapia antiviral disponível, faz-se necessário o redimensionamento da frequência do agravo entre receptores de CTH mediante determinação de prevalência visando, em última análise, à obtenção de substrato para planejamento de medidas dirigidas ao combate da doença nessa população.

3 OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo principal

Avaliar a soroprevalência pré-transplante de hepatite C entre pacientes hematológicos submetidos a TCTH entre 2010 e 2020 no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP).

3.2 Objetivos secundários

Caracterizar os pacientes com sorologia reagente para hepatite C identificados na população estudada quanto: ao perfil demográfico, à história epidemiológica, ao perfil sorológico, aos antecedentes mórbidos gerais, da doença hematológica e do TCTH, às disfunções hepáticas associadas ao TCTH, às complicações hepáticas outras e à ocorrência de óbito.

Avaliar o seguimento dos pacientes com viremia detectada para hepatite C identificados na população estudada quanto: ao perfil virológico do HCV, ao estadiamento da doença hepática, à terapêutica antiviral instituída e ao desfecho clínico.

Avaliar as soroprevalências pré-transplante de HBV, HIV, Vírus T Linfotrópico Humano 1 e 2 (HTLV 1 e 2), sífilis e doença de Chagas dos pacientes hematológicos submetidos a TCTH entre 2010 e 2020 no HC-FMUSP.

4 MÉTODOS

4 MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

Trata-se de estudo que utilizou 2 desenhos para sua confecção:

- Transversal, de caráter retrospectivo, descritivo, que avaliou a prevalência pré-transplante de hepatite C entre pacientes hematológicos submetidos a TCTH em hospital brasileiro de referência;
- Coorte, de caráter retrospectivo, descritivo, que avaliou seguimento e desfecho clínico de pacientes hematológicos submetidos a TCTH em hospital brasileiro de referência com sorologia para hepatite C reagente e viremia detectada.

4.2 População estudada

O estudo foi conduzido envolvendo pacientes com diagnóstico de doenças hematológicas submetidos a TCTH entre janeiro de 2010 e janeiro de 2020 no HC-FMUSP. A instituição proponente da pesquisa foi a Divisão de Moléstias Infecciosas e Parasitárias, e a instituição coparticipante, a Divisão de Hematologia e Hemoterapia, ambas pertencentes ao Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo.

4.3 Critérios de inclusão e de exclusão

4.3.1 Critérios de inclusão

- Diagnóstico de doença hematológica maligna ou não;
- Antecedente de, ao menos, um TCTH realizado no HC-FMUSP.

4.3.2 Critérios de exclusão

- Diagnóstico de doença não hematológica;
- Antecedente de TCTH realizado em outra instituição;

- Informações laboratoriais insuficientes relativas à triagem sorológica e/ou virológica de hepatite C.

4.4 Revisão bibliográfica

O método utilizado para revisão de literatura se fundamentou na pesquisa em base de dados eletrônicos (Embase, Web of Science, PubMed/Medline, BVS – Bireme, Cochrane Library, LILACS, além de sites governamentais nacionais e internacionais). As palavras-chave designadas para a busca foram: *hepatitis C, epidemiology, prevalence, hematologic diseases, hematologic malignancies, stem cell transplantation, hematopoietic cell transplant, bone marrow transplantation*. Não foram impostos limites à investigação como escolha de autores, revistas, tipo de artigo e anos de publicação. As publicações encontradas referentes ao assunto foram selecionadas conforme temática proposta pelo atual estudo.

4.5 Coleta de dados

A coleta de dados foi realizada em 3 etapas subsequentes:

- 1- Identificação de todos os casos atendidos pela Divisão de Hematologia e Hemoterapia submetidos a TCTH durante o período de interesse do estudo por meio de informações fornecidas pelo Centro de Gerenciamento de Dados da Unidade Clínica de Terapia Celular do Serviço de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular do HC-FMUSP;
- 2- Resgate da triagem sorológica pré-transplante dos receptores de CTH selecionados, incluindo sorologias para HCV, HBV, HIV, HTLV 1 e 2, sífilis e Chagas a partir do cruzamento de dados de planilhas do Banco de Sangue e de prontuários médicos do Ambulatório de Transplante de Medula Óssea e do sistema eletrônico do Laboratório Central do HC-FMUSP (HCMED);
- 3- Busca de informações de pacientes com sorologia alterada para hepatite C identificados por meio do preenchimento de instrumento padronizado a partir da análise de dados de prontuários médicos do Ambulatório de Transplante de Medula Óssea e demais especialidades e do sistema eletrônico HCMED.

4.5.1 Variáveis avaliadas em pacientes com sorologia para hepatite C reagente

- **Perfil demográfico:** idade, sexo, raça;
- **História epidemiológica:** exposições de risco à infecção pelo HCV;
- **Perfil sorológico:** sorologias basais para HAV, HBV, HCV, HIV, sífilis, HTLV 1 e 2, EBV, CMV, HSV, VZV, toxoplasmose;
- **Antecedentes morbidos gerais:** comorbidades não hematológicas;
- **Antecedentes da doença hematológica e TCTH:** doença hematológica de base, regime de condicionamento, tipo e ano do TCTH;
- **Disfunção hepática pós-TCTH:** infiltração hepática tumoral, reações transfusionais, hepatotoxicidade a drogas, infecções hepatotrópicas, DECH, SOS, exacerbação e reativação do HCV;
- **Complicações hepáticas outras:** hepatite fulminante, cirrose hepática descompensada e hepatocarcinoma;
- **Óbito:** ocorrência e definição de causa relacionada à doença hematológica, hepática ou outras.

4.5.2 Variáveis avaliadas em pacientes com viremia para hepatite C detectada

- **Perfil virológico HCV:** HCV RNA quantitativo basal e genotipagem;
- **Estadiamento da doença hepática:** métodos de estadiamento invasivos ou não;
- **Terapia antiviral:** modalidade terapêutica, número e ano dos tratamentos, eventos adversos e seu manejo, suspensão precoce e resposta virológica;
- **Desfecho clínico:** acompanhamento, alta, abandono, perda de seguimento ou óbito.

4.6 Testes laboratoriais avaliados

Os testes laboratoriais avaliados, incluindo **sorologias do Banco de Sangue** (Anti-HCV, HBsAg, Anti-HBc total, Anti-HIV 1 e 2, Anti-HTLV 1 e 2, Sífilis e Anti-T.cruzi), **sorologias de triagem pré-TCTH** (Anti-HCV, Anti-HAV, HBsAg, Anti-HBc total, Anti-HBs, Anti-HIV 1 e 2, Sífilis, Anti-HTLV 1 e 2, Anti-EBV IgG, Anti-CMV IgG, Anti-HSV IgG, Anti-VZV IgG, Toxoplasmose IgG), **NAT HIV/HCV/HBV**, **PCR HCV RNA quantitativo e genotipagem do HCV**, variaram ao longo do tempo, acompanhando a evolução tecnológica e

a disponibilização de novas metodologias de maior acurácia diagnóstica no HC-FMUSP. No entanto, convém ressaltar que todos eram testes comerciais e, portanto, devidamente aprovados para uso pelas agências regulatórias nacionais e internacionais.

4.7 Aspectos éticos

O presente estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética do HC-FMUSP (CAE 12151619.7.0000.0068, Número do Parecer 3.311.251). Por se tratar de estudo meramente observacional retrospectivo, foi solicitada e autorizada dispensa da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

4.8 Análise estatística

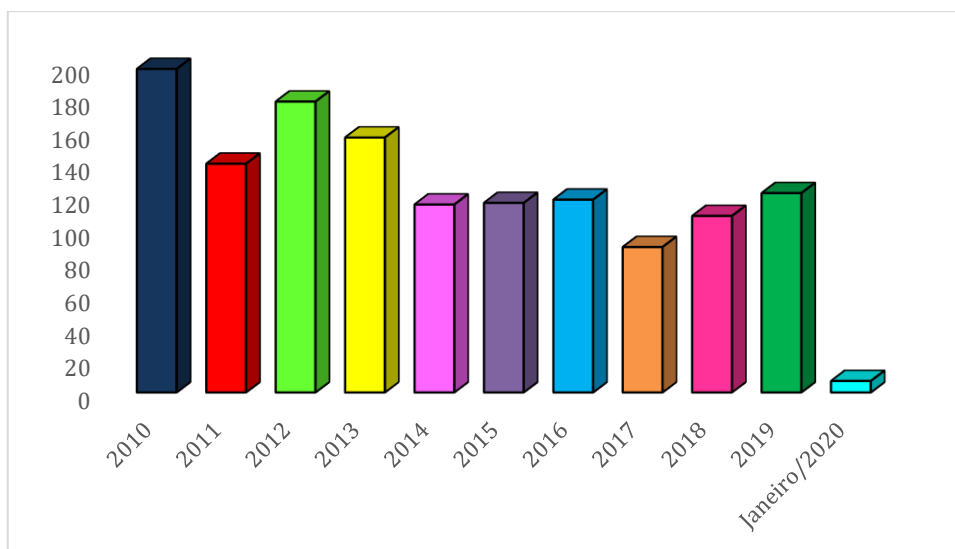
Os dados foram avaliados de forma descritiva com determinação de frequências simples em Excel.

5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

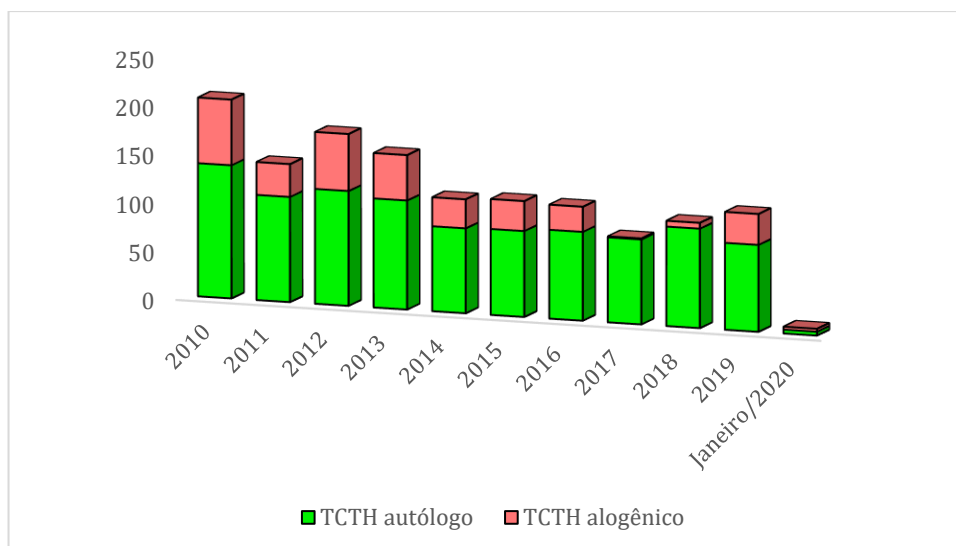
Entre janeiro de 2010 e janeiro de 2020, foram realizados 1370 TCTH entre 1299 receptores (Gráfico 1).

Gráfico 1 - Distribuição anual de TCTH realizados entre janeiro de 2010 e janeiro de 2020



Os TCTH foram predominantemente autólogos, contabilizando 1033 (75,4%) procedimentos.

Gráfico 2 - Distribuição anual por tipo de TCTH realizado entre janeiro de 2010 e janeiro de 2020



Aproximadamente, 8% dos transplantados já haviam sido submetidos a 2 ou mais TCTH ao acompanhamento da doença de base, 71 deles em média 28 meses após o primeiro procedimento dentro do período avaliado. Considerando a concordância da triagem sorológica de pacientes submetidos a mais de um TCTH entre janeiro de 2010 e janeiro de 2020, optou-se pela exclusão de procedimentos duplicados, priorizando-se a análise por total de receptores.

A partir dessa exclusão, foi avaliado o perfil de doenças de base que conduziram à indicação de TCTH entre os 1299 receptores transplantados no período, conforme sumarizado abaixo (Tabela 1). À avaliação, 35 pacientes apresentavam doenças não hematológicas como amiloidose, imunodeficiência, meduloblastoma e tumores de células germinativas, sendo excluídos da análise.

Tabela 1 - Doenças de base dos receptores de TCTH entre janeiro de 2010 e janeiro de 2020

Doenças de base dos receptores de TCTH	N (%)
Amiloidose	10 (0.77)
Anemia aplástica grave	41 (3.16)
Imunodeficiência	1 (0.08)
Leucemia de células plasmáticas	4 (0.31)
Leucemia linfoblástica aguda	64 (4.93)
Leucemia linfoblástica crônica	5 (0.38)
Leucemia mieloide aguda	112 (8.62)
Leucemia mieloide crônica	29 (2.23)
Leucemia mielomonocítica crônica	1 (0.08)
Leucemia promielocítica aguda	1 (0.08)
Leucemia/Linfoma de células T do adulto	2 (0.16)
Linfoma de Hodgkin	183 (14.09)
Linfoma não-Hodgkin	271 (20.86)
Meduloblastoma	1 (0.08)
Mielofibrose	10 (0.77)
Mieloma múltiplo	503 (38.72)
Plasmocitoma	7 (0.53)
Sarcoma granulocítico de Trato Gastrointestinal	1 (0.08)
Síndrome de Poems	9 (0.69)
Síndrome mielodisplásica	21 (1.61)
Tumor de células germinativas	23 (1.77)
Total	1299 (100)

A partir dessa exclusão, foi obtida a soroprevalência pré-TCTH de HCV, HBV, HIV, HTLV 1 e 2, sífilis e Chagas dos 1264 pacientes hematológicos transplantados no período, conforme marcadores sorológicos sumarizados abaixo (Tabela 2).

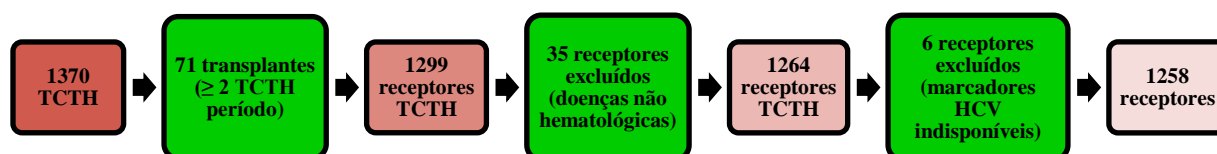
Tabela 2 - Marcadores sorológicos de pacientes hematológicos pré-TCTH entre janeiro de 2010 e janeiro de 2020

Marcadores sorológicos pré-TCTH - N=1264	Reagente N	Não reagente N	Indeterminado N	Indisponível N	Soroprevalência %
Anti-HCV	7	1249	2	6	0,56
HBsAg	9	1221	20	14	0,72
Anti-HBc total	90	1165	0	9	-
Anti-HBs	161	579	27	497	-
Anti-HIV 1 e 2	14	1238	0	12	1,11
Anti-HTLV 1 e 2	7	1230	2	25	0,56
Sífilis	24	1204	5	31	1,94
Chagas	8	1202	10	44	0,66

As soroprevalências de HCV, HBV (considerando HBsAg reagente isolado), HIV, HTLV 1 e 2, sífilis e doença de Chagas entre todos os pacientes hematológicos transplantados de janeiro de 2010 e janeiro de 2020 que dispunham de testagem para as referidas infecções transmitidas por sangue foram de, respectivamente: 0,56%, 0,72%, 1,11%, 0,56%, 1,94% e 0,66%.

Ao resgate da triagem pré-transplante de hepatite C, 6 pacientes não dispunham de marcadores sorológicos e/ou virológicos para HCV, sendo igualmente excluídos da análise (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma da seleção de receptores de TCTH entre janeiro de 2010 e janeiro de 2020 para avaliação de prevalência de hepatite C



De 1258 pacientes incluídos no estudo, aproximadamente, 55,7% eram do sexo masculino e apresentavam idade mediana de 50,5 anos (mínima de 11 e máxima de 74 anos), envolvendo apenas 22 pacientes menores de 18 anos. Cerca de 75% foram submetidos a TCTH autólogo, sendo as principais doenças hematológicas que conduziram à indicação do procedimento

Mieloma Múltiplo (MM) (39,75 %), seguido de LNH (21,38 %) e Linfoma de Hodgkin (LH) (14,54 %), conforme dados sumarizados abaixo (Tabela 3).

Tabela 3 - Doenças hematológicas dos receptores de TCTH incluídos no estudo entre janeiro de 2010 e janeiro de 2020

Doenças hematológicas dos receptores de TCTH	N (%)
Anemia aplástica grave	41 (3.26)
Leucemia de células plasmáticas	4 (0.32)
Leucemia linfoblástica aguda	64 (5.08)
Leucemia linfoblástica crônica	5 (0.40)
Leucemia mieloide aguda	111 (8.82)
Leucemia mieloide crônica	29 (2.30)
Leucemia mielomonocítica crônica	1 (0.08)
Leucemia promielocítica aguda	1 (0.08)
Leucemia/Linfoma de células T do adulto	2 (0.16)
Linfoma de Hodgkin	183 (14.54)
Linfoma não-Hodgkin	269 (21.38)
Mielofibrose	10 (0.80)
Mieloma múltiplo	500 (39.75)
Plasmocitoma	7 (0.56)
Sarcoma granulocítico de Trato Gastrointestinal	1 (0.08)
Síndrome de Poems	9 (0.72)
Síndrome mielodisplásica	21 (1.67)
Total	1258 (100)

À triagem pré-transplante de hepatite C, foram encontrados 7 pacientes com Anti-HCV reagente e 2 pacientes com Anti-HCV indeterminado, definindo soroprevalência estimada da doença de 0,56% na população estudada, conforme mencionado anteriormente.

Entre os 2 pacientes com sorologia para HCV indeterminada, um era do sexo feminino, de raça branca e com 60 anos ao procedimento, submetido a TCTH autólogo em 2010 motivado por LNH folicular DGCB. Informações sobre repetição da sorologia e realização de PCR HCV desse paciente estavam indisponíveis nas fontes consultadas para confirmação da hepatite C. O outro era do sexo masculino, de raça parda e com 61 anos ao procedimento, submetido a TCTH autólogo em 2019 motivado por MM. Realizou Anti-HCV ELISA em 3 ocasiões após a triagem HCV indeterminada do Banco de Sangue, todas com resultado não reagente, além de NAT HCV e PCR HCV, ambos não detectados, descartando a infecção pelo HCV.

Entre os 7 pacientes com sorologia para HCV reagente, 5 eram do sexo masculino e 6 de raça branca, com idade média ao procedimento de 53,1 anos (mínima de 31 e máxima de 64 anos).

Não foi possível caracterizar a história epidemiológica de todos esses indivíduos dada a insuficiência de informações nos prontuários médicos analisados. À revisão, apenas 3 pacientes apresentavam exposições possivelmente associadas à infecção pelo HCV conhecidas: tatuagem, cirurgia e relações sexuais desprotegidas (1 paciente) e hemotransfusões prévias sem data determinada (2 pacientes). Quatro receptores já apresentavam diagnóstico de hepatite C crônica anterior ao TCTH, 2 deles com tempo de infecção estimada superior a 20 anos (22 e 38 anos) e 2 com diagnóstico da hepatite C no pré-transplante (1 e 11 anos antes do procedimento).

À avaliação do perfil sorológico complementar de base realizada no pré-TCTH ao seguimento hematológico, foi identificada apenas uma provável coinfeção por HTLV 1 e 2, uma vez que não foi encontrado Western blot confirmatório da referida infecção viral nas fontes consultadas. Também foi verificada imunidade adquirida para HAV, HBV, CMV, HSV, VZV e toxoplasmose nesses receptores de TCTH, conforme dados sumarizados abaixo (Tabela 4).

Tabela 4 - Perfil sorológico basal do seguimento hematológico de receptores de TCTH com sorologia reagente para HCV

Sorologias de base do seguimento hematológico N=7	Reagente N	Não reagente N	Indisponível N
Anti-HAV total	5	0	2
HBsAg	0	7	0
Anti-HBc total	0	7	0
Anti-HBs	5	2	0
Anti-HIV 1 e 2	0	7	0
Anti-HTLV 1 e 2	1	6	0
Sífilis	0	4	3
Chagas	0	4	3
EBV IgG	0	0	7
CMV IgG	3	0	4
HSV IgG	4	0	3
VZV IgG	3	0	4
Toxoplasmose IgG	6	0	1

Apenas um paciente com sorologia reagente para HCV não manifestava comorbidades não hematológicas, sendo que os demais evidenciavam registros de distúrbios essencialmente circulatórios e metabólicos como sobrepeso / obesidade (4), Hipertensão Arterial Sistêmica

(HAS) (2), Diabetes Mellitus (DM) (2), dislipidemia (DLP) (1) e tireoidopatia (1), além de miscelânea de outros agravos como glaucoma, endometriose e artrite reumatoide. Quanto à doença hematológica, 4 pacientes apresentavam patologias possivelmente associadas ao HCV enquanto manifestações extra-hepáticas: 2 com LNH DGCB e 2 LNH de células do manto, conforme dados sumarizados abaixo (Tabela 5).

Tabela 5 - Características da doença hematológica e do transplante de receptores de TCTH com sorologia reagente para HCV

Características da doença hematológica e do TCTH	N=7
Doença hematológica	
LMA	1
LNH folicular DGCB	2
LNH de células do manto	2
MM	2
Tipo do TCTH	
Autólogo	6
Alogênico	1
Regime de condicionamento	
Sim	6
Não	1
Regime alogênico combinado	
Sim	1
Não	6
Tempo médio de pega dos neutrófilos (dias)	13

LMA: Leucemia Mieloide Aguda

Dos 7 pacientes com sorologia reagente para HCV, apenas 3 cursaram com disfunção hepática em média 4 semanas após o TCTH, 2 devido a infecções hepatotrópicas, sendo 1 por CMV e 1 por Herpes Vírus 6 (HHV-6), e 1 devido a suspeita de SOS, conforme registros médicos do acompanhamento hematológico. Um paciente também apresentou elevação de transaminases, porém relacionada à recidiva viral após tratamento medicamentoso da hepatite C. Nenhum paciente evoluiu com complicações hepáticas como hepatite fulminante, cirrose hepática descompensada ou hepatocarcinoma, bem como óbito de causa hepática, hematológica ou outras durante o seguimento no HC-FMUSP.

À avaliação dos 7 pacientes com sorologia reagente para HCV, apenas 2 indivíduos não apresentavam viremia comprovada. Um paciente era do sexo masculino, de raça branca e com 57 anos ao procedimento, submetido a TCTH autólogo em 2016 motivado por LNH folicular

DGCB. Não dispunha de NAT HCV à avaliação do Banco de Sangue, porém repetiu a sorologia Anti-HCV ELISA em 4 ocasiões, todas com *cut-off* elevados, e realizou PCR HCV RNA que foi não detectado no pré-transplante, caracterizando provável clareamento viral espontâneo, uma vez que não contava com histórico de tratamento para hepatite C. O outro paciente era do sexo feminino, de raça parda e com 64 anos ao procedimento, submetido a TCTH autólogo em 2019 por LNH de células do manto. Dispunha de NAT HCV negativo do Banco de Sangue, além de duas sorologias Anti-HCV ELISA com *cut-off* baixos e PCR HCV RNA não detectado, descartando hepatite C no pré-transplante e caracterizando provável falso-positividade à triagem sorológica inicial. Portanto, dos 7 pacientes com sorologia reagente para HCV, foram encontrados 5 indivíduos virêmicos em algum momento do seguimento mediante análise retrospectiva dos registros médicos, definindo prevalência estimada de hepatite C virêmica de 0,39% na população estudada.

Dos 5 pacientes virêmicos, 4 apresentavam genótipo 1 e carga viral > 600.000 UI/ml. Ao estadiamento da doença hepática, 1 era caracterizado como Metavir F0-F1 definida por elastografia, 2 como Metavir F2 e 1 como Metavir F3 definidos por histologia e 1 como Metavir F4 presumido pela presença de sinais de hipertensão portal em Endoscopia Digestiva Alta (EDA) sem outras causas atribuídas. Quatro pacientes contavam com história terapêutica do HCV conhecida, todos submetidos previamente ao uso de INF associado a ribavirina seguido de DAA, conforme dados sumarizados abaixo. Apenas um paciente com HCV genótipo 1 classificado como Metavir F3 não atingiu RVS ao uso de Sofosbuvir (SOF) associado a Simeprevir (SMV) (Tabelas 6 e 7).

Tabela 6 - Características do tratamento baseado em interferon associado a ribavirina em receptores TCTH com hepatite C virêmica

Características do tratamento da hepatite C baseado em INF associado a ribavirina*	N=4
Eventos adversos	4
Anemia	3
Neutropenia	3
Plaquetopenia	1
Síndrome <i>flu-like</i>	1
Manejo dos eventos adversos	
Redução da dose da ribavirina	2
Uso de eritropoietina	1
Uso de filgrastima	2
Hemotransfusão	2

continua

	conclusão
Características do tratamento da hepatite C baseado em interferon associado a ribavirina*	N=4
Suspensão precoce	1
Resposta Viroológica	
Não respondedor	3
Recidiva viral	1

* Tratamentos realizados entre 2005 e 2012.

Tabela 7 - Características do tratamento baseado em DAA em receptores TCTH com hepatite C virêmica

Características do tratamento da hepatite C baseado em DAA*	N=4
Esquemas DAA	
Sofosbuvir + Daclatasvir	3
Sofosbuvir + Simeprevir	1
Eventos adversos	
Sim	0
Não	4
Suspensão precoce	0
Resposta virológica	
RVS	3
Recidiva viral	1

* Tratamentos realizados em 2016.

Dos 5 pacientes virêmicos, 1 permanecia em acompanhamento, 2 receberam alta após constatação de RVS e 2 perderam o seguimento ambulatorial à avaliação dos registros médicos durante tempo médio de 3 anos. Não foram registrados óbitos, tanto de causa hepática quanto hematológica ou outras, entre esses pacientes. A descrição detalhada das principais características dos 5 pacientes virêmicos encontra-se sumarizada abaixo (Tabela 8).

Tabela 8 - Descrição detalhada dos receptores de TCTH virêmicos identificados

Pacientes		Paciente 1, masculino, branco, 31 anos	Paciente 2, masculino, branco, 56 anos	Paciente 3, masculino, branco, 48 anos	Paciente 4, feminino, branco, 47 anos	Paciente 5, masculino, branco, 54 anos
Doença hematológica		LMA	LNH Células do Manto	LNH DGCB	MM + Plasmocitoma	MM
Características TCTH		Autólogo 26/01/2011	Autólogo 18/11/2014	Alogênico 28/06/2010	Autólogo 25/05/2017	Autólogo 19/12/2016
Comorbidades		DM e obesidade	Sobrepeso	Tireoidopatia	Endometriose, sobrepeso e glaucoma	HAS e obesidade
Exposições de risco HCV		Ignorado	Cirurgia, tatuagem e relações sexuais desprotegidas	Hemotransusão	Ignorado	Hemotransusão
Coinfecção HCV		-	-	HTLV 1 e 2 (provável)	-	-
Registro sorologia HCV		09/06/2010	28/08/2014	6/8/2005	31/03/2005	17/10/2015
Características virológicas HCV		8.187.000 UI/ml Genótipo 3A	> 850.000 UI/ml Genótipo 1B	2.558.380 UI/ml Genótipo 1B	346.726 UI/ml Genótipo 1A	3.259.505 UI/ml Genótipo 1A
Estadiamento da doença hepática		Elastografia hepática F0-F1	Biópsia hepática F2	F4/EDA com varizes esofágicas de fino calibre	Biópsia hepática F2	Biópsia hepática F3
Terapia HCV baseada em INF	Esquema terapêutico	PegINF+ ribavirina 2011	PegINF + ribavirina 2005	Ignorado	INFc+ ribavirina 2010 PegINF+ ribavirina 2012	INFc+ ribavirina 2008
	Duração	4 semanas	48 semanas	Ignorado	48 semanas (2x)	70 semanas
	Eventos adversos	Anemia, neutropenia, plaquetopenia e <i>flu-like</i>	Anemia e neutropenia	Ignorado	Anemia e neutropenia	Sem registro
	Manejo dos eventos adversos	Redução da dose ribavirina, EPO, filgrastima e hemotransusão	Redução da dose ribavirina e filgrastima	Ignorado	Hemotransusão	Sem eventos adversos notificados
	Resposta virológica	Não respondedor	Recidiva	Ignorado	Não respondedor e recidiva	Não respondedor
Terapia HCV baseada em DAA	Esquema terapêutico	SOF + DCV 2016	SOF + DCV 2016	Ignorado	SOF + DCV 2016	SOF + SMV 2016
	Duração	12 semanas	12 semanas	Ignorado	12 semanas	12 semanas
	Eventos adversos	Sem registro	Sem registro	Ignorado	Sem registro	Sem registro
	Resposta virológica	RVS	RVS	Ignorado	RVS	Recidiva
Disfunção hepática pós-TCTH		CMV	Sem registro	SOS	Sem registro	Recidiva viral pós-DAA
Desfecho		Alta	Alta	Transferência (retorno à origem)	Seguimento	Abandono (> 1 ano sem atendimento)

*INFc: Interferon Convencional; PegINF: Interferon Peguilado; EPO: Eritropoietina; DCV: Daclatasvir.

6 DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

No Brasil, foram realizados 7264 TCTH entre 2008 e 2019, de acordo com dados do registro multicêntrico de transplantes autólogos e alogênicos relatados no Centro Internacional de Pesquisa em Sangue e Transplante de Medula (CIBMTR) de 24 centros transplantadores do país, 14 deles situados no Estado de São Paulo⁶². O Centro de Transplante de Medula Óssea (CTMO) do Serviço de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular do HC-FMUSP se destaca como serviço pioneiro de referência no cenário nacional, contabilizando mais de três mil procedimentos executados desde sua fundação em 1988. No período avaliado, realizou 1370 TCTH, com decréscimo transitório da disponibilização de transplantes apenas em 2017, ano em que foi submetido à reforma estrutural e em que parte da sua demanda foi absorvida pelo Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP)⁶³.

Do total de TCTH executados pelo centro entre 2010 e 2020, convém assinalar que 1033 perfizeram transplantes autólogos. O perfil de tipo de TCTH verificado reflete, em parte, as características de cada modalidade do procedimento e suas implicações no acesso dentro do sistema de saúde brasileiro. Como utiliza células precursoras do próprio indivíduo, os TCTH autólogos dependem da preservação da qualidade da medula óssea, limitando seu emprego a doenças hematológicas em remissão ou a doenças não hematológicas. Assim, são majoritariamente indicados para pacientes de menor gravidade, impactando diretamente na redução do tempo de internação, das complicações no pós-transplante e do risco de óbito associado e no aumento da rotatividade de leitos e, conseqüentemente, da oferta desse tipo de transplante pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Os TCTH alogênicos, em contrapartida, dependem de células precursoras de doadores aparentados com boa compatibilidade ou não aparentados compatíveis, o que, significativamente, amplifica sua complexidade e restringe sua viabilidade, essencialmente, para pacientes com doenças hematológicas mais graves e descompensadas. Além disso, induzem a risco acrescido de complicações pós-transplante, particularmente, DECH pelo substrato utilizado e infecções pelo uso agregado de imunossuppressores, aumentando exponencialmente a necessidade de hospitalização prolongada em unidades especializadas com alto custo de manutenção, lamentavelmente, restritas no âmbito público^{18,64}. Dados consolidados apresentados pela Sociedade Brasileira de Terapia Celular e Transplante de Medula Óssea (SBTMO) corroboram essa constatação, apontando uma ascensão no número de TCTH autólogos no Brasil pareadamente aos alogênicos desde 2016, considerando a inserção de inúmeros serviços de referência públicos, na maioria dos casos

geridos por universidades, e com estrutura limitada e mais adaptada para procedimentos autólogos, na lista dos centros participantes do levantamento⁶².

A predominância de TCTH autólogos na população estudada também pode estar associada à faixa etária e à doença de base dos receptores assistidos pelo CTMO no período. A faixa etária média verificada dos transplantados entre 50-60 anos é condizente com uma maior proporção de indicações dessa modalidade de transplante, atentando para o descenso expressivo de TCTH alogênicos executados em indivíduos a partir dos 20-29 anos no Brasil. A idade, por sua vez, está diretamente correlacionada à frequência das doenças de base que motivam os procedimentos. No presente estudo, aproximadamente, 40% dos TCTHs foram indicados por mieloma múltiplo que acomete mais indivíduos idosos, sendo as demais indicações vinculadas especialmente a neoplasias hematológicas quimiossensíveis como LH, LNH e leucemias, mais uma vez, em consonância com o reporte brasileiro anteriormente mencionado⁶².

A relevância das características discutidas da amostra estudada quanto à modalidade de transplante, à faixa etária e às doenças de base que conduziram à sua indicação é que a literatura científica de referência em prevalência de hepatite C entre pacientes hematológicos receptores de TCTH envolve predominantemente indivíduos submetidos a transplantes alogênicos, jovens, particularmente pacientes pediátricos, e com diagnóstico de LH, LNH e leucemias^{20,22-36}. Tal fato constitui uma importante limitação à análise crítica comparativa dos resultados obtidos, todavia, simultaneamente, pode ser considerado uma singularidade do estudo já que não foram encontradas pesquisas sobre o tema com populações semelhantes.

A taxa média de soropositividade para doenças transmitidas por sangue observada entre os receptores de TCTH com patologias hematológicas avaliados foi de 1,82%, incluindo sorologias Anti-HBc total reagentes ainda que isoladas. Traçando um paralelo com dados da produção hemoterápica no Brasil de 2020 em que 3,1% das doações foram consideradas inaptas à triagem sorológica dos bancos de sangue, a taxa média de soropositividade para tais agravos foi de 0,36%, incluindo uma ínfima contribuição de malária no indicador⁶⁵. Evidentemente, soroprevalências de doenças transmissíveis por sangue obtidas em serviços de hemoterapia não representam sua prevalência na comunidade, atendo-se ao viés próprio da seleção dos doadores que se voluntariam ao procedimento de doação e passam por triagem clínica prévia à sorológica. São, acima de tudo, marcadores de qualidade dos produtos sanguíneos, atestando o aperfeiçoamento das medidas de controle e segurança dos bancos de sangue. No entanto, constituem um subsídio interessante para inferência de prevalência global das referidas patologias em contexto epidemiológico regional, considerando a impraticabilidade da testagem em massa para sua determinação. A observação de menor soroprevalência nos serviços de

hemoterapia na atualidade em relação à soroprevalência dos receptores de TCTH dos 10 anos anteriores suscita o pertinente questionamento se a população estudada foi mais exposta a tais agravos, particularmente ao suporte hemoterápico precedente menos rigoroso e seguro do que o atual. Também incita ponderar sobre a faixa etária mais elevada da amostra estudada comparada a dos doadores sanguíneos brasileiros, possivelmente computando outras oportunidades de exposição a doenças transmissíveis por sangue, especialmente à execução de procedimentos médico-hospitalares diversos quando as normas de biossegurança eram rudimentares, e motivo pelo qual a triagem sorológica de infecções como as hepatites virais é, atualmente, mandatória nessa idade^{1,7,66}.

A soroprevalência de hepatite C entre pacientes hematológicos submetidos à TCTH do estudo foi de 0,56%. A infecção pelo HCV sempre foi uma preocupação nesse grupo de indivíduos pela prevalência elevada da doença, associação com manifestações extra-hepáticas, incluindo malignidades hematológicas como LNH, e suas implicações em disfunções hepáticas, sobretudo no pós-transplante como exacerbação e reativação viral, SOS e progressão da hepatopatia com desfechos potencialmente letais^{2,11-13,17-23}. No passado, as transfusões sanguíneas constituíam a principal via de aquisição do HCV nessa população^{13-16,20,22-36}. O risco de transmissão do vírus por transfusões de sangue e hemoderivados diminuiu substancialmente nos últimos 20 anos, particularmente na última década, consequência da organização e regulamentação dos serviços de hemoterapia e instituição de rotinas obrigatórias de triagem laboratorial dos doadores por meio de sorologias e de NAT para HCV desde 1993 e 2014, respectivamente^{41,43-50}. Dados da OMS indicam que, na atualidade, pelo menos, 80% das transfusões sanguíneas são destinadas a procedimentos básicos de qualidade, contribuindo drasticamente para a redução da transmissão da doença no mundo⁴². No Brasil, tanto os relatórios de Hemovigilância e de Produção Hemoterápica mais recentes quanto inúmeros levantamentos de soroprevalência de hepatite C em bancos de sangue dos últimos dez anos de várias regiões do país também sinalizam para uma maior garantia da segurança transfusional e da excelência na qualidade dos produtos sanguíneos nacionais^{51,65}. O impacto dessas medidas, particularmente para receptores de TCTH, vem sendo cronologicamente documentado em publicações mundiais com o declínio expressivo de soroprevalências e prevalências de viremia de hepatite C nessa população pelas eras pré e pós-rastreio de doadores sanguíneos^{20,22-36}. O presente estudo contribui nesse sentido, disponibilizando dados epidemiológicos atualizados de grande centro transplantador brasileiro e constatando soroprevalência muito próxima à da população geral, conforme estimativas mais recentes que, em última análise, traduzem risco aparentemente semelhante de aquisição do agravo pelos receptores de TCTH no momento⁹.

Aproximadamente, 60% dos pacientes identificados com sorologia reagente para hepatite C apresentavam doença hematológica de base possivelmente relacionada à manifestação extra-hepática do HCV, corroborando relatos de literatura que apontam o vírus como possível gatilho para linfoproliferação desordenada de células B implicada na origem dessas patologias. Tal constatação remete à importância da erradicação viral nesses casos, não apenas para controle e até involução da hepatopatia crônica induzida pelo HCV, mas, especificamente, para prevenção da recidiva da doença hematológica maligna^{2,11-12}.

Quatro dos cinco pacientes identificados com viremia detectada para hepatite C exibiam vírus genótipo 1, proporção relativamente conforme em relação à distribuição brasileira dos genótipos virais em que a referida variante representa cerca de 60% das infecções pelo HCV no país⁶⁷. Oitenta por cento dos virêmicos contavam com fibrose hepática significativa, contribuindo para o acréscimo no risco de complicações no pós-transplante, considerando o risco usual relacionado à infiltração hepática tumoral, a reações transfusionais, a infecções hepatotrópicas, à hepatotoxicidade a drogas e à DECH^{13,17-23}. Felizmente, entre os receptores de TCTH HCV reagentes do estudo, três pacientes cursaram com disfunção hepática de desfecho favorável após o procedimento devido à infecção (CMV e HHV-6) e provável SOS, o último agravo decorrente de possíveis lesões endoteliais e hepáticas deflagradas ao regime de condicionamento mieloablativo de transplante alogênico contendo ciclofosfamida em paciente cirrótico na vigência da infecção crônica pelo vírus C.

Quatro dos cinco receptores de TCTH virêmicos do estudo apresentavam história terapêutica antiviral documentada. Destaca-se que todos esses indivíduos foram submetidos a retratamento predominantemente exitoso com drogas antivirais de ação direta após falência virológica associada a múltiplos eventos adversos ao uso prévio de regime baseado em INF. Tal achado, ainda que em escala absolutamente limitada, retrata fielmente a evolução terapêutica do HCV na última década, sobretudo para os pacientes hematológicos. A transição de terapia fundamentada em droga de ação imunomoduladora injetável por longo período com seus impactos negativos na tolerabilidade, segurança e efetividade para drogas antivirais orais por 3 a 6 meses praticamente sem eventos adversos e com elevadíssimas taxas de resposta virológica sustentada, independente da condição clínica da doença hematológica, constituiu, indubitavelmente, um grande avanço em termos de acessibilidade e sucesso terapêutico para esse grupo de pacientes^{17,24,59-61}.

O presente estudo encerra diversas limitações. Primeiramente, seu caráter observacional retrospectivo restringiu a obtenção de dados possivelmente omitidos em prontuários, particularmente em registros médicos, como, por exemplo, histórico de exposições

epidemiológicas dos pacientes ao HCV. Em segundo lugar, envolveu amostra de único centro transplantador brasileiro, impedindo qualquer inferência epidemiológica da prevalência de hepatite C para receptores de TCTH em nível regional ou nacional. Em terceiro lugar, incluiu apenas a triagem sorológica pré-TCTH para o HCV, suprimindo a possibilidade de avaliação de infecções pelo vírus após o procedimento. E, finalmente, identificou pequeno número de pacientes efetivamente infectados pelo HCV, inviabilizando análises estatísticas mais refinadas e possibilitando apenas a descrição de série de casos.

7 CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

A soroprevalência pré-transplante de hepatite C entre pacientes hematológicos submetidos a TCTH entre 2010 e 2020 no HC-FMUSP foi de 0,56%, semelhante a da população brasileira adulta.

Dos 7 pacientes com sorologia reagente para hepatite C identificados na população estudada, a maioria era do sexo masculino, com idade superior a 50 anos e de raça branca, apresentava história epidemiológica indefinida e comorbidades essencialmente circulatórias e metabólicas, incluindo uma provável coinfeção pelo HTLV 1 e 2. Quatro deles evidenciavam doença hematológica de base possivelmente relacionada a manifestações extra-hepáticas da hepatite C e 3 cursaram com disfunções hepáticas no pós-transplante relacionadas a infecções hepatotrópicas e provável SOS com evolução favorável. Não houve registro de complicações hepáticas outras ou óbitos entre os infectados pelo HCV.

Dos 5 pacientes com viremia detectada para hepatite C identificados na população estudada, a maioria apresentava genótipo 1 do HCV, carga viral > 600.000 UI/ml e fibrose significativa ao estadiamento da doença hepática. Quatro deles contavam com história terapêutica antiviral conhecida, sendo todos inicialmente tratados no pré-TCTH com esquemas baseados em interferon, desenvolvendo múltiplos eventos adversos e falha virológica, e retratados com esquemas baseados em DAAs, demonstrando alta tolerabilidade às medicações e atingindo elevadas taxas de RVS. Ao seguimento por tempo médio de 3 anos, dois pacientes haviam recebido alta por RVS, um persistia em acompanhamento, um foi transferido ao serviço de origem e um foi considerado em abandono.

As soroprevalências pré-transplante de HBV, HIV, HTLV 1 e 2, sífilis e doença de Chagas dos pacientes hematológicos submetidos a TCTH entre 2010 e 2020 no HC-FMUSP foram de, respectivamente, 0,72%, 1,11%, 0,56%, 1,94% e 0,66%.

Dada a natureza exploratória dessa pesquisa, sugere-se que análises multicêntricas complementares sejam efetuadas para validação dos seus achados.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

1. European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guidelines Panel: Chair; EASL Governing Board Representative; Panel members: EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *J Hepatol.* 2020 Nov;73(5):1170-1218. doi: 10.1016/j.jhep.2020.08.018.
2. Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol.* 2014 Nov;61(1 Suppl): S58-68. doi: 10.1016/j.jhep.2014.07.012.
3. World Health Organization. Global Health Sector Strategy On Viral Hepatitis 2016–2021- Towards Ending Viral Hepatitis. Genebra, junho de 2016. Available from: WHO-HIV-2016.06-eng.pdf.
4. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect.* 2011 Feb;17(2):107-15. doi: 10.1111/j.1469-0691.2010.03432.x.
5. World Health Organization. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic Hepatitis C infection, Updated version April 2016. Available from: <http://www.who.int/hiv/topics/hepatitis/en/>.
6. World Health Organization. Global Hepatitis Report 2017. Genebra, 2017. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565455>.
7. World Health Organization. Hepatitis C. Fact Sheets, 24 June 2022. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>.
8. Amaku M, Burattini MN, Chaib E, Coutinho FAB, Greenhalgh D, Lopez LF, Massad E. Estimating the prevalence of infectious diseases from under-reported age-dependent compulsorily notification databases. *Theor Biol Med Model.* 2017 Dec 12;14(1):23. doi: 10.1186/s12976-017-0069-2.
9. Benzaken AS, Girade R, Catapan E, Pereira GFM, Almeida EC, Vivaldini S, Fernandes N, Razavi H, Schmelzer J, Ferraz ML, Ferreira PRA, Pessoa MG, Martinelli A, Souto FJD, Walsh N, Mendes-Correa MC. Hepatitis C disease burden and strategies for elimination by 2030 in Brazil. A mathematical modeling approach. *Braz J Infect Dis.* 2019 May-Jun;23(3):182-190. doi: 10.1016/j.bjid.2019.04.010.
10. Polaris Observatory HCV Collaborators. Global change in hepatitis C virus prevalence and cascade of care between 2015 and 2020: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022 May;7(5):396-415. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00472-6. Epub 2022 Feb 16. PMID: 35180382.
11. Cacoub P, Gragnani L, Comarmond C, Zignego AL. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Dig Liver Dis.* 2014 Dec 15;46 Suppl 5:S165-73. doi: 10.1016/j.dld.2014.10.005.
12. Musto P. Hepatitis C virus infection and B-cell non-Hodgkin's lymphomas: more than a simple association. *Clin Lymphoma.* 2002 Dec;3(3):150-60. doi: 10.3816/clm.2002.n.021.

13. Peffault de Latour R, Ribaud P, Robin M, Valla D, Marcellin P, Socié G, Asselah T. Allogeneic hematopoietic cell transplant in HCV-infected patients. *J Hepatol.* 2008 Jun;48(6):1008-17. doi: 10.1016/j.jhep.2008.03.003
14. Locasciulli A, Testa M, Pontisso P, Benvegnù L, Frascini D, Corbetta A, Noventa F, Masera G, Alberti A. Prevalence and natural history of hepatitis C infection in patients cured of childhood leukemia. *Blood.* 1997 Dec 1;90(11):4628-33.
15. Kawatani T, Suou T, Tajima F, Ishiga K, Omura H, Endo A, Ohmura H, Ikuta Y, Idobe Y, Kawasaki H. Incidence of hepatitis virus infection and severe liver dysfunction in patients receiving chemotherapy for hematologic malignancies. *Eur J Haematol.* 2001 Jul;67(1):45-50. doi: 10.1034/j.1600-0609.2001.067001045.x.
16. Mansour AK, Aly RM, Abdelrazek SY, Elghannam DM, Abdelaziz SM, Shahine DA, Elmenshawy NM, Darwish AM. Prevalence of HBV and HCV infection among multi-transfused Egyptian thalassemic patients. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2012;5(1):54-9. doi: 10.5144/1658-3876.2012.54.
17. Torres HA, Chong PP, De Lima M, Friedman MS, Giralt S, Hammond SP, Kiel PJ, Masur H, McDonald GB, Wingard JR, Gambarin-Gelwan M. Hepatitis C Virus Infection among Hematopoietic Cell Transplant Donors and Recipients: American Society for Blood and Marrow Transplantation Task Force Recommendations. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015 Nov;21(11):1870-82. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.07.033.
18. Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea 2012, II Reunião de Diretrizes da Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea. Angra dos Reis, 2012. Disponível em: https://sbtmo.org.br/wp-content/uploads/2021/07/Diretrizes_da_Sociedade_Brasileira_de_Transplante_de_Medula_Ossea_2012_ISBN_978-85-88902-17-6.pdf.
19. Oliver NT, Nieto YL, Blechacz B., Anderlini P, Ariza-Heredia E, Torres HA. Severe hepatitis C reactivation as an early complication of hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant,* 2017, 52, 138-40. Doi: 10.1038/bmt.2016.196.
20. Arai Y, Kanda J, Nakasone H, Kondo T, Uchida N, Fukuda T, Ohashi K, Kaida K, Iwato K, Eto T, Kanda Y, Nakamae H, Nagamura-Inoue T, Morisima Y, Hirokawa M, Atsuta Y, Murata M. Risk factors and prognosis of hepatic acute GvHD after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 51, 96–102 (2016). doi: 10.1038/bmt.2015.205.
21. Locasciulli A, Bruno B, Alessandrino EP, Meloni G, Arcese W, Bandini G, Cassibba V, Rotoli B, Morra E, Majolino I, Alberti A, Bacigalupo A; Italian Cooperative Group for Blood and Marrow Transplantation. Hepatitis reactivation and liver failure in haemopoietic stem cell transplants for hepatitis B virus (HBV)/hepatitis C virus (HCV) positive recipients: a retrospective study by the Italian group for blood and marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2003 Feb;31(4):295-300. doi: 10.1038/sj.bmt.1703826.
22. Yakushijin K, Atsuta Y, Doki N, Yokota A, Kanamori H, Miyamoto T, Ohwada C, Miyamura K, Nawa Y, Kurokawa M, Mizuno I, Mori T, Onizuka M, Taguchi J, Ichinohe

- T, Yabe H, Morishima Y, Kato K, Suzuki R, Fukuda T. Sinusoidal obstruction syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Incidence, risk factors and outcomes. *Bone Marrow Transplant*. 2016 Mar;51(3):403-9. doi: 10.1038/bmt.2015.283.
23. Abdelbary H, Magdy R, Moussa M, Abdelmoaty I. Liver disease during and after hematopoietic stem cell transplantation in adults: a single-center Egyptian experience. *J Egypt Natl Canc Inst*. 2020 Feb 22;32(1):11. doi: 10.1186/s43046-020-0020-1.
24. Locasciulli A, Bacigalupo A, Vanlint MT, Tagger A, Uderzo C, Portmann B, Shulman HM, Alberti A. Hepatitis C virus infection in patients undergoing allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation*. 1991 Aug;52(2):315-8. doi: 10.1097/00007890-199108000-00025.
25. Locasciulli A, Alberti A. Hepatitis B and hepatitis C virus infections in stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma*. 1999 Oct;35(3-4):255-60. doi: 10.3109/10428199909145728.
26. Strasser SI, Myerson D, Spurgeon CL, Sullivan KM, Storer B, Schoch HG, Kim S, Flowers ME, McDonald GB. Hepatitis C virus infection and bone marrow transplantation: a cohort study with 10-year follow-up. *Hepatology*. 1999 Jun;29(6):1893-9. doi: 10.1002/hep.510290609.
27. Ivantes CA, Amarante H, Ioshii SO, Pasquini R. Hepatitis C virus in long-term bone marrow transplant survivors. *Bone Marrow Transplant*. 2004 Jun;33(12):1181-5. doi: 10.1038/sj.bmt.1704519.
28. Peffault de Latour R, Lévy V, Asselah T, Marcellin P, Scieux C, Adès L, Traineau R, Devergie A, Ribaud P, Espérou H, Gluckman E, Valla D, Socié G. Long-term outcome of hepatitis C infection after bone marrow transplantation. *Blood*. 2004 Mar 1;103(5):1618-24. doi: 10.1182/blood-2003-06-2145.
29. Hamaguchi M, Yamada H, Gondo H, Takemoto Y, Morishima Y, Kodera Y. Retrospective study on the impact of hepatitis B and hepatitis C virus infection on hematopoietic stem cell transplantation in Japan. *Int J Hematol*. 2002 Apr;75(3):324-31. doi: 10.1007/BF02982051
30. Tomás JF, Pinilla I, García-Buey ML, García A, Figuera A, Gómez-García de Soria VGG, Moreno R, Fernández-Rañada JM. Long-term liver dysfunction after allogeneic bone marrow transplantation: clinical features and course in 61 patients. *Bone Marrow Transplant*. 2000 Sep;26(6):649-55. doi: 10.1038/sj.bmt.1702532.
31. Locasciulli A, Testa M, Valsecchi MG, Bacigalupo A, Solinas S, Tomas JF, Ljungman P, Alberti A. The role of hepatitis C and B virus infections as risk factors for severe liver complications following allogeneic BMT: a prospective study by the Infectious Disease Working Party of the European Blood and Marrow Transplantation Group. *Transplantation*. 1999 Nov 27;68(10):1486-91. doi: 10.1097/00007890-199911270-00010.
32. Shamsi Ts, Hashmi K, Adil S, Ahmad P, Irfan M, Raza S, Masood N, Shaikh U, Satti T, Farzana T, Ansari S. The stem cell transplant program in Pakistan--the first decade. *Bone Marrow Transplant*. 2008 Aug;42 Suppl 1:S114-S117. doi: 10.1038/bmt.2008.137.

33. Ramos CA, Saliba RM, de Pádua L, Khorshid O, Shpall EJ, Giralt S, Patah PA, Hosing CM, Popat UR, Rondon G, Khouri IF, Nieto YL, Champlin RE, de Lima M. Impact of hepatitis C virus seropositivity on survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematologic malignancies. *Haematologica*. 2009 Feb;94(2):249-57. doi: 10.3324/haematol.13756.
34. Francisci D, Aversa F, Coricelli V, Carotti A, Canovari B, Falcinelli F, Belfiori B, Aloisi T, Baldelli F, Martelli MF, Stagni G. Prevalence, incidence and clinical outcome of hepatitis B virus and hepatitis C virus hepatitis in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation between 2001 and 2004. *Haematologica*. 2006 Jul;91(7):980-2.
35. Nakasone H, Kurosawa S, Yakushijin K, Taniguchi S, Murata M, Ikegame K, Kobayashi T, Eto T, Miyamura K, Sakamaki H, Morishima Y, Nagamura T, Suzuki R, Fukuda T. Impact of hepatitis C virus infection on clinical outcome in recipients after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Am J Hematol*. 2013 Jun;88(6):477-84. doi: 10.1002/ajh.23436.
36. El-Sayed MH, El-Haddad A, Fahmy OA, Salama II, Mahmoud HK. Liver disease is a major cause of mortality following allogeneic bone-marrow transplantation. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004 Nov;16(12):1347-54. doi: 10.1097/00042737-200412000-00019.
37. 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 Apr 21;244(4902):359-62. doi: 10.1126/science.2523562.
38. Brandão AB, Fuchs SC, Silva MA, Emer LF. Diagnóstico da hepatite C na prática médica: revisão da literatura [Diagnosis of hepatitis C in clinical practice: review of the literature]. *Rev Panam Salud Publica*. 2001 Mar;9(3):161-8. doi: 10.1590/s1020-49892001000300005.
39. AASLD-IDSA HCV Guidance Panel, Hepatitis C Guidance 2018 Update: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *Clinical Infectious Diseases*. 2018;67(10):1477-92. doi: 10.1093/cid/ciy585.
40. Borchardt RA, Torres HA. Challenges in managing hepatitis C virus infection in cancer patients. *World J Gastroenterol*. 2014 Mar 21;20(11):2771-6. doi: 10.3748/wjg.v20.i11.2771.
41. Silva Júnior JB, Costa Cda S, Baccara JP. Regulação de sangue no Brasil: contextualização para o aperfeiçoamento [Blood regulation in Brazil: contextualization for improvement]. *Rev Panam Salud Publica*. 2015 Oct;38(4):333-8.
42. World Health Organization. Blood safety and availability. Genebra, 10 June 2020. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/blood-safety-and-availability>.
43. Brasil. Lei nº 7.649, de 25 de janeiro de 1988. Estabelece a obrigatoriedade do cadastramento dos doadores de sangue bem como a realização de exames laboratoriais no sangue coletado, visando a prevenir a propagação de doenças, e dá outras providências.

- Brasília, 1988. Disponível em <http://www2.camara.leg.br/legin/fed/lei/1988/lei-7649-25-janeiro-1988-368221-publicacaooriginal-1-pl.html>.
44. Brasil. Portaria nº 721, de 9 de agosto de 1989. Normas técnicas em hemoterapia anexas à Portaria nº 721, de 9 de agosto de 1989. Brasília, D.O.U. de 11/08/1989. Disponível em: http://redsang.ial.sp.gov.br/site/docs_leis/ps/ps30.pdf.
 45. Brasil. Portaria nº 1.376, de 19 de novembro de 1993. Brasília, D.O.U. 229, de 2/12/93. Aprova alterações na Portaria nº 721/GM, de 09.08.89, que aprova Normas Técnicas para coleta, processamento e transfusão de sangue, componentes e derivados, e dá outras providências. Disponível em: http://redsang.ial.sp.gov.br/site/docs_leis/ps/ps29.pdf.
 46. Brasil. Portaria nº 262, de 5 de fevereiro de 2002. Disponível em http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2002/prt0262_05_02_2002.html.
 47. Brasil. Portaria conjunta nº 193, de 17 de março de 2014. Regulamenta o inciso XII do art. 14 da Lei nº 10.205, de 21 de março de 2001, quanto aos critérios técnicos para realização de testes de ácidos nucleicos em triagem de doadores de sangue. Disponível em http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2014/poc0193_17_03_2014.html.
 48. Brasil. Portaria conjunta nº 239, de 26 de março de 2014. Altera a redação do art. 1º da portaria conjunta nº 193/sas/se, de 17 de março de 2014 que regulamenta o inciso xii do art. 14 da lei nº 10.205, de 21 de março de 2001, quanto aos critérios técnicos para realização de testes de ácidos nucleicos em triagem de doadores de sangue. Disponível em http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2014/poc0239_26_03_2014.html.
 49. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Hospitalar e de Urgência. Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados. Implantação e Rotina dos Testes de Ácidos Nucleicos (NAT) em Serviços de Hemoterapia- Manual Operacional. Brasília, 2013. Disponível em: https://bvs.saude.gov.br/bvs/publicacoes/implantacao_rotina_acidos_nucleicos_manual.pdf.
 50. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Marco Conceitual e Operacional de Hemovigilância: Guia para a Hemovigilância no Brasil. Brasília, 2015. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/hemovigilancia/publicacoes/marco-conceitual-e-operacional-de-hemovigilancia-guia-para-a-hemovigilancia-no-brasil.pdf/view>.
 51. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Hemovigilância no Brasil: Relatório consolidado 2007 - 2015. Brasília, novembro de 2016. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/monitoramento/hemovigilancia/hemovigilancia-no-brasil-relatorio-consolidado-2007-2015.pdf>.
 52. Almeida-Neto C, Sabino EC, Liu J, Blatyta PF, Mendrone-Junior A, Salles NA, Leão SC, Wright DJ, Basques FV, Ferreira JE, Busch MP, Murphy EL; NHLBI Retrovirus Epidemiology Donor Study-II (REDS-II), International Component. Prevalence of serologic markers for hepatitis B and C viruses in Brazilian blood donors and incidence and residual risk of transfusion transmission of hepatitis C virus. *Transfusion*. 2013 Apr;53(4):827-34. doi: 10.1111/j.1537-2995.2012.03840.x.

53. Levi JE, Lira SM, Bub CB, Polite MB, Terzian CC, Kutner JM. Contrasting HCV and HIV seroepidemiology in 11 years of blood donors screening in Brazil. *Transfus Med.* 2017 Aug;27(4):286-291. doi: 10.1111/tme.12427.
54. Vieira PCM, Lamarão LM, Amaral CEM, Corrêa ASM, de Lima MSM, Barile KADS, de Almeida KLD, Sortica VA, Kayath AS, Burbano RMR. Residual risk of transmission of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus infections by blood transfusion in northern Brazil. *Transfusion.* 2017 Aug;57(8):1968-1976. doi: 10.1111/trf.14146.
55. Pessoni LL, Aquino EC, Alcântara KC. Prevalence and trends in transfusion-transmissible infections among blood donors in Brazil from 2010 to 2016. *Hematology Transfusion and Cell Therapy.* 2019, 41(4): 310-315. doi:10.1016/j.htct.2019.03.009.
56. Monich AG, Dantas TW, Fávero KB, Almeida PTR, Maluf EC, Capeletto CM, Nisihara RM, Blood discard rate in a blood center in Curitiba - Brazil. Ten years of study, *Transfus Apher Sci.* 2017, 56(2): 130-4. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2016.10.007>.
57. Silva SM, Oliveira MB, Martinez EZ. Distribution of serological screening markers at a large hematology and hemotherapy center in Minas Gerais, Southeastern Brazil. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2016 Jul-Sep;38(3):206-13. doi: 10.1016/j.bjhh.2016.05.005.
58. Mendes-Oliveira F, Bolina-Santos E, Salomon T, Miranda C, Cioffi J, Sabino E, Barbosa-Stancioli E, Moreno E, Carneiro-Proietti AB. Hepatitis C: Prevalence of serologic markers and risk factors in blood donors at a large blood centre in South-eastern Brazil (2007-2010). *Transfus Apher Sci.* 2015 Oct;53(2):238-41. doi: 10.1016/j.transci.2015.05.003.
59. Ljungman P, Locasciulli A, de Soria VG, Békássy AN, Brinch L, Espigado I, Ferrant A, Franklin IM, O'Riordan J, Rovira M, Shaw P, Einsele H; Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Long-term follow-up of HCV-infected hematopoietic SCT patients and effects of antiviral therapy. *Bone Marrow Transplant.* 2012 Sep;47(9):1217-21. doi: 10.1038/bmt.2011.238.
60. Kyvernitakis A, Mahale P, Popat UR, Jiang Y, Hosry J, Champlin RE, Torres HA. Hepatitis C Virus Infection in Patients Undergoing Hematopoietic Cell Transplantation in the Era of Direct-Acting Antiviral Agents. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016 Apr;22(4):717-722. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.12.010.
61. Piñana JL, Serra MÁ, Hernández-Boluda JC, Navarro D, Calabuig M, Solano C. Successful treatment of hepatitis C virus infection with sofosbuvir and simeprevir in the early phase of an allogeneic stem cell transplant. *Transpl Infect Dis.* 2016 Feb;18(1):89-92. doi: 10.1111/tid.12474.
62. Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea. Dados TCTH no Brasil (2008-2019). Registro Multicêntrico de Transplantes de Células-Tronco Hematopoéticas (TCTH) Autólogos e Alogênicos para Doenças Malignas e Não Malignas Realizados no Brasil e Relatados no CIBMTR. Disponível em: <https://sbtmo.org.br/registro-brasileiro-de-tmo-voce-ja-conhece/>.
63. Matioli V. Centro de Transplante de Medula Óssea do HC será reformado. *Jornal da USP*, publicado em 09 de março de 2017 e atualizado em 25 de abril de 2018.

- Disponível em: <https://jornal.usp.br/universidade/centro-de-transplante-de-medula-ossea-do-hc-sera-reformado/>.
64. Kanate AS, Majhail NS, Savani BN, Bredeson C, Champlin RE, Crawford S, Giralt SA, LeMaistre CF, Marks DI, Omel JL, Orchard PJ, Palmer J, Saber W, Veys PA, Carpenter PA, Hamadani M. Indications for Hematopoietic Cell Transplantation and Immune Effector Cell Therapy: Guidelines from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020 Jul;26(7):1247-1256. doi: 10.1016/j.bbmt.2020.03.002.
 65. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Produção Hemoterápica no Brasil. Dados do Sistema de Informação e Produção Hemoterápica (Hemoprod 2020). Brasília, junho de 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2022/anvisa-divulga-9o-boletim-de-producao-hemoterapica>,
 66. Ministério da Saúde. Linhas de Cuidado. Hepatites virais: Rastreamento Diagnóstico. Disponível em: <https://linhasdecuidado.saude.gov.br/portal/hepatites-virais/unidade-de-atencao-primaria/rastreamento-diagnostico/>.
 67. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2014 Nov;61(1 Suppl): S45-57. doi: 10.1016/j.jhep.2014.07.027.

ANEXOS

ANEXO A - Instrumento padronizado de coleta de dados destinado a pacientes com sorologia reagente para Hepatite C

Prevalência de Hepatite C em pacientes hematológicos submetidos a Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas de 2010 a 2020 no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

PERFIL DEMOGRÁFICO	
RGHC _____	
NOME _____	
DATA NASCIMENTO _____ IDADE _____ SEXO	<input type="checkbox"/> MASCULINO <input type="checkbox"/> FEMININO
RAÇA	<input type="checkbox"/> BRANCA <input type="checkbox"/> NEGRA <input type="checkbox"/> PARDA <input type="checkbox"/> AMARELA <input type="checkbox"/> INDÍGENA <input type="checkbox"/> IGNORADO
PROFISSÃO _____	

EXAMES BANCO DE SANGUE PRÉ-TMO		DATA: _____
HBSAG	<input type="checkbox"/> POSITIVO <input type="checkbox"/> NEGATIVO <input type="checkbox"/> INDETERMINADO <input type="checkbox"/> NÃO REALIZADO	
ANTI-HBC TOTAL	<input type="checkbox"/> POSITIVO <input type="checkbox"/> NEGATIVO <input type="checkbox"/> INDETERMINADO <input type="checkbox"/> NÃO REALIZADO	
ANTI-HBs	<input type="checkbox"/> POSITIVO <input type="checkbox"/> NEGATIVO <input type="checkbox"/> INDETERMINADO <input type="checkbox"/> NÃO REALIZADO	
NAT HBV	<input type="checkbox"/> DETECTADO <input type="checkbox"/> NÃO DETECTADO <input type="checkbox"/> NÃO REALIZADO	
ANTI-HCV	<input type="checkbox"/> POSITIVO <input type="checkbox"/> NEGATIVO <input type="checkbox"/> INDETERMINADO <input type="checkbox"/> NÃO REALIZADO	
NAT HCV	<input type="checkbox"/> DETECTADO <input type="checkbox"/> NÃO DETECTADO <input type="checkbox"/> NÃO REALIZADO	
ANTI-HIV	<input type="checkbox"/> POSITIVO <input type="checkbox"/> NEGATIVO <input type="checkbox"/> NÃO REALIZADO	
NAT HIV	<input type="checkbox"/> DETECTADO <input type="checkbox"/> NÃO DETECTADO <input type="checkbox"/> NÃO REALIZADO	
SÍFILIS	<input type="checkbox"/> POSITIVO <input type="checkbox"/> NEGATIVO <input type="checkbox"/> INDETERMINADO <input type="checkbox"/> NÃO REALIZADO	
ANTI-HTLV I/II	<input type="checkbox"/> POSITIVO <input type="checkbox"/> NEGATIVO <input type="checkbox"/> INDETERMINADO <input type="checkbox"/> NÃO REALIZADO	
CHAGAS	<input type="checkbox"/> POSITIVO <input type="checkbox"/> NEGATIVO <input type="checkbox"/> INDETERMINADO <input type="checkbox"/> NÃO REALIZADO	

ANTECEDENTES MÉDICOS GERAIS	
PESO ADMISSÃO _____ ALTURA ADMISSÃO _____ IMC ADMISSÃO _____	
DM	<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
COMORBIDADES NÃO HEMATOLÓGICAS	<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
SE SIM, DESCREVER: _____	
USO DE MEDICAÇÕES	<input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO
SE SIM, DESCREVER: _____	

Prevalência de Hepatite C em pacientes hematológicos submetidos a Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas de 2010 a 2020 no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

SUBSTÂNCIAS PSICOATIVAS ATUAIS

TABAGISMO SIM NÃO CARGA _____ TABAGISMO PRÉVIO SIM NÃO CARGA _____
 ETILISMO SIM NÃO CARGA _____ ETILISMO PRÉVIO SIM NÃO CARGA _____
 D. INALÁVEIS SIM NÃO DESCRIVER _____
 D. INJETÁVEIS SIM NÃO DESCRIVER _____
 D. OUTRAS SIM NÃO DESCRIVER _____

HISTÓRIA EPIDEMIOLÓGICA

EXPOSIÇÕES DE RISCO HEMOTRANSFUÇÃO DROGAS INJETÁVEIS DROGAS INALÁVEIS GLUCONERGAN
 CIRURGIAS PROCEDIMENTOS INVASIVOS HEMODIÁLISE ACUPUNTURA TRATAMENTO DENTÁRIO
 ACIDENTE COM MATERIAL BIOLÓGICO TATUAGEM PIERCING RELAÇÕES SEXUAIS DESPROTEGIDAS
 TEMPO PROVÁVEL INFECÇÃO _____

PERFIL SOROLÓGICO INICIAL

HBSAG POSITIVO NEGATIVO INDETERMINADO NÃO REALIZADO
 ANTI-HBC TOTAL POSITIVO NEGATIVO INDETERMINADO NÃO REALIZADO
 ANTI-HBs POSITIVO NEGATIVO INDETERMINADO NÃO REALIZADO
 ANTI-HAV TOTAL POSITIVO NEGATIVO INDETERMINADO NÃO REALIZADO
 ANTI-HIV POSITIVO NEGATIVO INDETERMINADO NÃO REALIZADO
 SÍFILIS POSITIVO NEGATIVO INDETERMINADO NÃO REALIZADO
 ANTI-HTLV I/II POSITIVO NEGATIVO INDETERMINADO NÃO REALIZADO
 CHAGAS POSITIVO NEGATIVO INDETERMINADO NÃO REALIZADO
 EBV POSITIVO NEGATIVO INDETERMINADO NÃO REALIZADO
 CMV IGG POSITIVO NEGATIVO INDETERMINADO NÃO REALIZADO
 HERPES IGG POSITIVO NEGATIVO INDETERMINADO NÃO REALIZADO
 VARICELA ZOSTER IGG POSITIVO NEGATIVO INDETERMINADO NÃO REALIZADO
 TOXOPLASMOSE IGG POSITIVO NEGATIVO INDETERMINADO NÃO REALIZADO

**Prevalência de Hepatite C em pacientes hematológicos submetidos a Transplante de
Células Tronco Hematopoiéticas de 2010 a 2020 no Hospital das Clínicas da Faculdade
de Medicina da Universidade de São Paulo**

SOROLOGIAS HCV HCMED

DATA	RESULTADO	CUT-OFF

PERFIL VIROLÓGICO

PCR QUANTITATIVO INICIAL HCV _____ LOG _____ GENÓTIPO HCV _____

ESTADIAMENTO DA HEPATOPATIA

PLAQUETAS INÍCIO _____ TGO INÍCIO _____ TGP INÍCIO _____

ALBUMINA INÍCIO _____ INR INÍCIO _____ BILIRRUBINAS TOTAIS INÍCIO _____

APRI INÍCIO _____ FIB4 INÍCIO _____ CHILD PUGH INÍCIO _____ MELD INÍCIO _____

IMAGEM SIM NÃO ALTERAÇÃO IMAGEM SIM NÃO

EDA SIM NÃO ALTERAÇÃO EDA SIM NÃO

ELASTOGRAFIA HEPÁTICA SIM NÃO

ELASTO 1 (/ /) _____

ELASTO 2 (/ /) _____

ELASTO 3 (/ /) _____

BIÓPSIA HEPÁTICA SIM NÃO

BIÓPSIA 1 (/ /) _____

BIÓPSIA 2 (/ /) _____

BIÓPSIA 3 (/ /) _____

MANIFESTAÇÕES EXTRA-HEPÁTICAS PRÉVIAS SIM NÃO

DESCREVER: _____

DESCOMPENSAÇÕES HEPÁTICAS PRÉVIAS SIM NÃO

DESCREVER: _____

Prevalência de Hepatite C em pacientes hematológicos submetidos a Transplante de Células Tronco Hematopoéticas de 2010 a 2020 no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

DOENÇA HEMATOLÓGICA DE BASE

DOENÇA HEMATOLÓGICA DE BASE _____

DOENÇA HEMATOLÓGICA ASSOCIADA AO HCV SIM NÃO

DATA TMO _____

TIPO TMO AUTÓLOGO ALOGÊNICO

REGIME DE CONDICIONAMENTO SIM NÃO

DESCREVER QT/IMUNOMODULADORES AUTÓLOGO _____

REGIME ALOGÊNICO MIELOABLAÇÃO INTENSIDADE REDUZIDA COMBINADO

DESCREVER ESQUEMA INTENSIDADE REDUZIDA ALOGÊNICO _____

TEMPO DE PEGA NEUTRÓFILOS _____ TEMPO DE PEGA DE PLAQUETAS _____

AUMENTO DE ALT RELACIONADO A DOENÇA HEMATOLÓGICA SIM NÃO

INFILTRAÇÃO TUMORAL HEPATOTOXICIDADE INFECÇÕES HEPATOTRÓPICAS GVHD SOS

HEMOTRANSFUSÃO < 1 MÊS

DESCREVER INFECÇÃO HEPATOTRÓPICA _____

DESCREVER GVHDA (GRAU/ESTÁGIO) _____

DESCREVER GVHDC (GRAU/ESTÁGIO) _____

DESCREVER SOS (CRITÉRIO) _____

EXACERBAÇÃO HCV SIM NÃO REATIVAÇÃO HCV SIM NÃO

PCR QUANTITATIVO HCV REATIVAÇÃO _____ LOG REATIVAÇÃO _____

HISTÓRIA TERAPÊUTICA

TRATAMENTO SIM NÃO

HISTÓRIA TERAPÊUTICA MONOTERAPIA

INTERFERON CONVENCIONAL PEGASYS PEGINTRON TEMPO 24 SEMANAS 48 SEMANAS

SUSPENSÃO SIM NÃO SEMANA SUSPENSÃO _____

MOTIVO SUSPENSÃO EVENTOS ADVERSOS DESCOMPENSAÇÃO HEPÁTICA FALHA TERAPÊUTICA ABANDONO OUTROS

EVENTOS ADVERSOS SIM NÃO EVENTOS ADVERSOS SÉRIOS SIM NÃO

DESCREVER EVENTOS ADVERSOS _____

FILGRASTIMA SIM NÃO ERITROPOIETINA SIM NÃO HEMOTRANSFUSÃO SIM NÃO

RESPOSTA TERAPÊUTICA RVS RECIDIVA RESPOSTA PACIAL RESPOSTA NULA BREAKTHROUGH VIRAL INDETERMINADO

Prevalência de Hepatite C em pacientes hematológicos submetidos a Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas de 2010 a 2020 no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

HISTÓRIA TERAPÊUTICA TERAPIA DUPLA 1

INTERFERON CONVENCIONAL PEGASYS PEGINTRON DOSE RIBAVIRINA _____ TEMPO 24 SEM 48 SEM
 SUSPENSÃO SIM NÃO SEMANA SUSPENSÃO _____
 MOTIVO SUSPENSÃO EVENTOS ADVERSOS DESCOMPENSAÇÃO HEPÁTICA FALHA TERAPÊUTICA ABANDONO OUTROS
 EVENTOS ADVERSOS SIM NÃO EVENTOS ADVERSOS SÉRIOS SIM NÃO FILGRASTIMA SIM NÃO
 DESCREVER EVENTOS ADVERSOS _____
 REDUÇÃO RIBAVIRINA SIM NÃO ERITROPOIETINA SIM NÃO HEMOTRANSFUSÃO SIM NÃO
 RESPOSTA TERAPÊUTICA RVS RECIDIVA RESPOSTA PACIAL RESPOSTA NULA BREAKTHROUGH VIRAL INDETERMINADO

HISTÓRIA TERAPÊUTICA TERAPIA DUPLA 2

INTERFERON CONVENCIONAL PEGASYS PEGINTRON DOSE RIBAVIRINA _____ TEMPO 24 SEM 48 SEM
 SUSPENSÃO SIM NÃO SEMANA SUSPENSÃO _____
 MOTIVO SUSPENSÃO EVENTOS ADVERSOS DESCOMPENSAÇÃO HEPÁTICA FALHA TERAPÊUTICA ABANDONO OUTROS
 EVENTOS ADVERSOS SIM NÃO EVENTOS ADVERSOS SÉRIOS SIM NÃO FILGRASTIMA SIM NÃO
 DESCREVER EVENTOS ADVERSOS _____
 REDUÇÃO RIBAVIRINA SIM NÃO ERITROPOIETINA SIM NÃO HEMOTRANSFUSÃO SIM NÃO
 RESPOSTA TERAPÊUTICA RVS RECIDIVA RESPOSTA PACIAL RESPOSTA NULA BREAKTHROUGH VIRAL INDETERMINADO

HISTÓRIA TERAPÊUTICA TERAPIA TRIPLA 1

INTERFERON PEGASYS PEGINTRON DOSE RIBAVIRINA _____ INIBIDOR DE PROTEASE TELAPREVIR BOCEPREVIR
 SUSPENSÃO SIM NÃO SEMANA SUSPENSÃO _____
 MOTIVO SUSPENSÃO EVENTOS ADVERSOS DESCOMPENSAÇÃO HEPÁTICA FALHA TERAPÊUTICA ABANDONO OUTROS
 EVENTOS ADVERSOS SIM NÃO EVENTOS ADVERSOS SÉRIOS SIM NÃO FILGRASTIMA SIM NÃO
 DESCREVER EVENTOS ADVERSOS _____
 REDUÇÃO RIBAVIRINA SIM NÃO ERITROPOIETINA SIM NÃO HEMOTRANSFUSÃO SIM NÃO
 RESPOSTA TERAPÊUTICA RVS RECIDIVA RESPOSTA PACIAL RESPOSTA NULA BREAKTHROUGH VIRAL INDETERMINADO

Prevalência de Hepatite C em pacientes hematológicos submetidos a Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas de 2010 a 2020 no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

HISTÓRIA TERAPÊUTICA TERAPIA TRIPLA 2

INTERFERON PEGASYS PEGINTRON DOSE RIBAVIRINA _____ INIBIDOR DE PROTEASE TELAPREVIR BOCEPREVIR

SUSPENSÃO SIM NÃO SEMANA SUSPENSÃO _____

MOTIVO SUSPENSÃO EVENTOS ADVERSOS DESCOMPENSAÇÃO HEPÁTICA FALHA TERAPÊUTICA ABANDONO OUTROS

EVENTOS ADVERSOS SIM NÃO EVENTOS ADVERSOS SÉRIOS SIM NÃO

DESCREVER EVENTOS ADVERSOS _____

REDUÇÃO RIBAVIRINA SIM NÃO ERITROPOIETINA SIM NÃO HEMOTRANSFUSÃO SIM NÃO

RESPOSTA TERAPÊUTICA RVS RECIDIVA RESPOSTA NULA BREAKTHROUGH VIRAL INDETERMINADO

HISTÓRIA TERAPÊUTICA TERAPIA DAA

ESQUEMA DAA SOFOSBUVIR SOFOSBUVIR + SIMEPREVIR SOFOSBUVIR + DACLATASVIR 3D

ASSOCIAÇÃO RIBAVIRINA SIM NÃO DOSE RIBAVIRINA _____ TEMPO 12 SEMANAS 24 SEMANAS

SUSPENSÃO SIM NÃO SEMANA SUSPENSÃO _____

MOTIVO SUSPENSÃO EVENTOS ADVERSOS DESCOMPENSAÇÃO HEPÁTICA FALHA TERAPÊUTICA ABANDONO OUTROS

EVENTOS ADVERSOS SIM NÃO EVENTOS ADVERSOS SÉRIOS SIM NÃO

DESCREVER EVENTOS ADVERSOS _____

REDUÇÃO RIBAVIRINA SIM NÃO ERITROPOIETINA SIM NÃO HEMOTRANSFUSÃO SIM NÃO

RESPOSTA TERAPÊUTICA RVS RECIDIVA RESPOSTA NULA INDETERMINADO

PRÉ-TRATAMENTO HCV

HEMOGLOBINA PRÉ _____ NEUTRÓFILOS PRÉ _____ PLAQUETAS PRÉ _____

TGO PRÉ _____ TGP PRÉ _____

ALBUMINA PRÉ _____ INR PRÉ _____ BILIRRUBINAS TOTAIS PRÉ _____ CREATININA PRÉ _____

PCR HCV QUANTITATIVO PRÉ _____ PCR HCV LOG PRÉ _____

APRI PRÉ _____ FIB4 PRÉ _____ CHILD PUGH PRÉ _____ MELD PRÉ _____

Prevalência de Hepatite C em pacientes hematológicos submetidos a Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas de 2010 a 2020 no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

PÓS-TRATAMENTO HCV

HEMOGLOBINA PÓS _____ NEUTRÓFILOS PÓS _____ PLAQUETAS PÓS _____
TGO PÓS _____ TGP PÓS _____
ALBUMINA PÓS _____ INR PÓS _____ BILIRRUBINAS TOTAIS PÓS _____ CREATININA PÓS _____
PCR HCV QUANTITATIVO RVS _____ PCR HCV LOG RVS _____
APRI PÓS _____ FIB4 PÓS _____ CHILD PUGH PÓS _____ MELD PÓS _____

SEGUIMENTO

DESCOMPENSAÇÃO HEPÁTICA SIM NÃO
DESCREVER DESCOMPENSAÇÃO HEPÁTICA _____
HEPATOCARCINOMA SIM NÃO
CONDUTA HEPATOCARCINOMA SEM CONDUTA QUIMIOEMBOLIZAÇÃO RADIOABLAÇÃO
 RESSECÇÃO QUIMIOTERAPIA TRANSPLANTE HEPÁTICO
TRANSPLANTE HEPÁTICO SIM NÃO
SEGUIMENTO PÓS-TTO SEGUIMENTO ALTA TRANSFERÊNCIA ÓBITO ABANDONO
DESCREVER ÓBITO _____

ANEXO B – Descrição de variáveis para coleta de dados destinada a pacientes com sorologia reagentes para hepatite C

**DESCRIÇÃO DAS VARIÁVEIS
PREVALÊNCIA HCV EM TCTH**

PERFIL DEMOGRÁFICO

RG/HC) Número do registro geral HC do paciente.

NOME) Nome completo do paciente.

DATA DE NASCIMENTO) Data de nascimento do paciente (EM XX/YY/ZZZZ).

IDADE) Idade do paciente na coleta de dados (EM ANOS).

SEXO) Sexo do paciente (MASCULINO/FEMININO).

RAÇA) Raça declarada pelo paciente no prontuário (BRANCA/NEGRA/PARDA/AMARELA/INDÍGENA/IGNORADO).

ESCOLARIDADE) Nível de escolaridade declarado pelo paciente no prontuário (ANALFABETO/1ª A 4ª SÉRIE/ 5ª A 9ª SÉRIE/ ENSINO MÉDIO INCOMPLETO/ ENSINO MÉDIO COMPLETO/ ENSINO SUPERIOR INCOMPLETO/ ENSINO SUPERIOR COMPLETO/IGNORADO).

ANTECEDENTES MÉDICOS GERAIS

PESO) Peso do paciente coleta de dados (EM KILOS).

ALTURA) Altura do paciente (EM METROS).

IMC) Índice de massa corpórea na coleta de dados (EM KG/M²).

DM) Presença ou ausência de Diabetes Mellitus (SIM/NÃO).

COMORBIDADES NÃO HEMATOLÓGICAS) Presença ou ausência de comorbidades não hematológicas (SIM/NÃO).

DESCRIÇÃO COMORBIDADES NÃO HEMATOLÓGICAS) Descrição das comorbidades não hematológicas (ESPECIFICAR COMORBIDADES).

USO DE MEDICAÇÕES) Presença ou ausência de uso de medicações contínuas para comorbidades não hematológicas (SIM/NÃO).

DESCRIÇÃO MEDICAÇÕES DE USO CONTÍNUO) Descrição das medicações de uso contínuo para comorbidades não hematológicas (ESPECIFICAR MEDICAÇÕES).

SUBSTÂNCIAS PSICOATIVAS ATUAIS

TABAGISMO) Presença ou ausência de uso atual de tabaco (SIM/NÃO).

CARGA TABAGISMO) Quantificar o uso atual de tabaco (EM MAÇOS/ANO).

ETILISMO) Presença ou ausência de uso atual de álcool (SIM/NÃO).

CARGA ETILISMO) Quantificar o uso atual de álcool (EM GRAMAS/DIA).

Cerveja 5% 330ml / Vinho 12% 100 ml / Destilado 40% 30 ml = 10-12g

Etilismo pesado > 14 doses homens e 7 doses mulheres/semana (20g/dia e 10g/dia)

Fonte: OMS

DROGAS INALÁVEIS) Presença ou ausência de uso atual de drogas inaláveis como cocaína e crack (SIM/NÃO).

DESCRIÇÃO DROGAS INALÁVEIS) Descrição das drogas inaláveis utilizadas (ESPECIFICAR DROGAS INALÁVEIS).

DROGAS INJETÁVEIS) Presença ou ausência de uso atual de drogas injetáveis (SIM/NÃO).

DESCRIÇÃO DROGAS INJETÁVEIS) Descrição das drogas injetáveis utilizadas (ESPECIFICAR DROGAS INJETÁVEIS).

DROGAS OUTRAS) Presença ou ausência de uso atual de drogas utilizadas não classificadas como inaláveis ou injetáveis (SIM/NÃO).

DESCRIÇÃO DROGAS INALÁVEIS) Descrição das drogas utilizadas não classificadas como inaláveis e injetáveis (ESPECIFICAR DROGAS OUTRAS).

HISTÓRIA EPIDEMIOLÓGICA

EXPOSIÇÕES DE RISCO) Relacionar exposições prévias possivelmente implicadas na aquisição do HCV (HEMOTRANSFUSÃO ANTES DE 1992, USO DE DROGAS INJETÁVEIS, USO DE DROGAS INALÁVEIS, USO DE GLUCOENERGANSM, CIRURGIAS, PROCEDIMENTOS INVASIVOS, HEMODIÁLISE, ACUPUNTURA, ACIDENTE COM MATERIAL BIOLÓGICO, TATUAGEM, PIERCING, TRATAMENTO DENTÁRIO, RELAÇÕES SEXUAIS DESPROTEGIDAS).

TEMPO PROVÁVEL DE INFECÇÃO) Tempo provável de infecção baseado no principal fator epidemiológico implicado na aquisição do HCV (EM ANOS).

PERFIL SOROLÓGICO INICIAL

HBSAG) Resultado do HBsAg pré-TMO ou imediatamente posterior (POSITIVO/NEGATIVO/INDETERMINADO/NÃO REALIZADO).

ANTI-HBC TOTAL) Resultado do Anti-HBc total pré-TMO ou imediatamente posterior (POSITIVO/NEGATIVO/INDETERMINADO/NÃO REALIZADO).

ANTI-HBS) Resultado do Anti-HBs pré-TMO ou imediatamente posterior (POSITIVO/NEGATIVO/INDETERMINADO/NÃO REALIZADO).

ANTI-HVA TOTAL) Resultado do Anti-HVA total pré-TMO ou imediatamente posterior com IGM necessariamente negativo (POSITIVO/NEGATIVO/INDETERMINADO/NÃO REALIZADO).

ANTI-HIV) Resultado do Anti-HIV pré-TMO ou imediatamente posterior (POSITIVO/NEGATIVO/INDETERMINADO/NÃO REALIZADO).

SÍFILIS) Resultado de sorologia para Sífilis pré-TMO ou imediatamente posterior (POSITIVO/NEGATIVO/INDETERMINADO/NÃO REALIZADO).

HTLV I E II) Resultado de sorologia HTLV I e II pré-TMO ou imediatamente posterior (POSITIVO/NEGATIVO/INDETERMINADO/NÃO REALIZADO).

CHAGAS) Resultado de sorologia Chagas pré-TMO ou imediatamente posterior (POSITIVO/NEGATIVO/INDETERMINADO/NÃO REALIZADO).

EBV) Resultado de sorologia EBV pré-TMO ou imediatamente posterior (POSITIVO/NEGATIVO/INDETERMINADO/NÃO REALIZADO).

CMV IgG) Resultado do CMV IgG pré-TMO ou imediatamente posterior (POSITIVO/NEGATIVO/INDETERMINADO/NÃO REALIZADO).

HERPES IgG) Resultado do Herpes IgG pré-TMO ou imediatamente posterior (POSITIVO/NEGATIVO/INDETERMINADO/NÃO REALIZADO).

VARICELA ZOSTER IgG) Resultado do Varicela Zoster IgG pré-TMO ou imediatamente posterior (POSITIVO/NEGATIVO/INDETERMINADO/NÃO REALIZADO).

TOXOPLASMOSE IgG) Resultado da Toxoplasmose IgG antes do TMO ou imediatamente posterior (POSITIVO/NEGATIVO/INDETERMINADO/NÃO REALIZADO).

SOROLOGIAS HCV HCMED

DATA) Data da sorologia Anti-HCV (EM XX/YY/ZZZZ).

RESULTADO) Resultado da sorologia Anti-HCV (POSITIVO/NEGATIVO/INDETERMINADO).

CUT-OFF) Valor do cut-off da sorologia Anti-HCV (EM NÚMERO COM 2 CASAS DECIMAIS).

PERFIL VIROLÓGICO

PCR QUANTITATIVO HCV INICIAL) Valor da carga viral do HCV pré-TMO (EM UI/ML).

LOG) Valor da carga viral do HCV pré-TMO (EM log₁₀).

GENÓTIPO HCV) Genótipo e subtipos virais HCV (1, 2,3,4,5 + subtipos).

ESTADIAMENTO DA HEPATOPATIA

PLAQUETAS INÍCIO) Contagem inicial de plaquetas pré-TMO em 10⁹/mm³.

TGO INÍCIO) Dosagem de TGO pré-TMO em UI/L.

TGP INÍCIO) Dosagem de TGP pré-TMO em UI/L.

ALBUMINA INÍCIO) Dosagem de albumina sérica pré-TMO em g/dL.

INR INÍCIO) Cálculo do INR pré-TMO.

BILIRRUBINAS INÍCIO) Dosagem de bilirrubinas totais pré-TMO em g/dL.

APRI INÍCIO) Cálculo do APRI pré-TMO.

FIB4 INÍCIO) Cálculo do FIB4 pré-TMO.

CHILD PUGH INÍCIO) Registro do escore calculado pré-TMO para pacientes cirróticos ou supostamente cirróticos *não preencher para demais estadiamentos.

MELD INÍCIO) Registro do número absoluto obtido mediante fórmula correspondente pré-TMO para pacientes cirróticos *não preencher para demais estadiamentos.

IMAGEM) Presença ou ausência de exame de imagem para avaliação hepática como USG, TC ou RMN pré-TMO ou imediatamente posterior (SIM/NÃO).

ALTERAÇÃO IMAGEM) Presença ou ausência de sinais de hepatopatia crônica ou indícios de hipertensão portal como veia porta alargada e/ou esplenomegalia (SIM/NÃO).

EDA) Presença ou ausência de exame de EDA pré-TMO ou imediatamente posterior (SIM/NÃO).

ALTERAÇÃO EDA) Presença ou ausência de varizes esofágicas e/ou gastropatia hipertensiva (SIM/ NÃO).

ELASTOGRAFIA HEPÁTICA) Presença ou ausência de elastografia hepática durante o acompanhamento (SIM/NÃO).

DESCRIÇÃO ELASTOGRAFIA HEPÁTICA) Descrever data e resultado associada ao método utilizado e correspondente Metavir.

BIÓPSIA HEPÁTICA) Presença ou ausência de biópsia hepática durante o acompanhamento (SIM/NÃO).

DESCRIÇÃO BIÓPSIA HEPÁTICA) Descrever data e resultado classificação Metavir / SBP.

MANIFESTAÇÕES EXTRAHEPÁTICAS PRÉVIAS) Presença ou ausência de histórico de manifestações extra-hepáticas da Hepatite C pré-TMO (SIM/NÃO).

DESCRIÇÃO MANIFESTAÇÕES EXTRAHEPÁTICAS) Relacionar manifestação extra-hepática pré-TMO (DESCREVER: PORFIRIA CUTÂNEA TARDA/LÍQUEN PLANO/CRIOGLOBULINEMIA/GLOMERULONEFRITE/VASCULITE/POLLARITERITE NODOSA/PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA IDIOPÁTICA/LINFOMA/ GAMOPATIA MONOCLONAL/MIELOMA MÚLTIPLO/MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS/OUTRAS).

DESCOMPENSAÇÕES HEPÁTICAS PRÉVIAS) Presença ou ausência de histórico de descompensação hepática prévia pré-TMO (SIM/NÃO).

DESCRIÇÃO DESCOMPENSAÇÃO HEPÁTICA PRÉVIA) Relacionar descompensação(ões) hepática(s) prévia(s) relatada(s) pré-TMO (ASCITE, HDA, ENCEFALOPATIA PORTO-SISTÊMICA, OUTRAS).

DOENÇA HEMATOLÓGICA DE BASE

DOENÇA HEMATOLÓGICA DE BASE) Descrever doença hematológica de base (ESPECIFICAR DOENÇA).

DOENÇA HEMATOLÓGICA ASSOCIADA HCV) Presença ou ausência de doença hematológica de base relacionada ao HCV como Linfoma não-Hodgkin: Linfoma difuso de células B, Linfoma de células do manto, Linfoma linfoplasmocitário e Linfoma folicular (SIM/NÃO).

DATA TMO) Data de transplante de medula óssea (EM XX/YY/ZZZZ).

TIPO TMO) Tipo de transplante de medula óssea (AUTÓLOGO/ALOGÊNICO DOADOR COMPATÍVEL/ALOGÊNICO DOADOR NÃO COMPATÍVEL).

REGIME DE CONDICONAMENTO) Presença ou ausência de regime de condicionamento (SIM/NÃO).

DESCRIÇÃO REGIME DE CONDICONAMENTO AUTÓLOGO) Relacionar regime de condicionamento autólogo (ESPECIFICAR ESQUEMA QT/IMUNOMODULADORES).

REGIME DE CONDICONAMENTO ALOGÊNICO) Relacionar regime de condicionamento alogênico (MIELOABLAÇÃO/INTENSIDADE REDUZIDA/COMBINADO).

DESCRIÇÃO REGIME DE CONDICIONAMENTO ALOGÊNICO INTENSIDADE REDUZIDA) Relacionar regime de condicionamento alogênico de intensidade reduzida (ESPECIFICAR ESQUEMA INTENSIDADE REDUZIDA).

TEMPO DE PEGA NEUTRÓFILOS) Tempo de pega de neutrófilos pós-TMO (EM DIAS).

TEMPO DE PEGA PLAQUETAS) Tempo de pega de plaquetas pós-TMO (EM DIAS).

AUMENTO ALT RELACIONADOS À DOENÇA HEMATOLÓGICA) Presença ou ausência de aumento de ALT relacionado à doença hematológica de base como infiltração hepática tumoral, hepatotoxicidade, infecções hepatotrópicas, hemotransfusão < 1 mês, GVHD, SOS (SIM/NÃO).

DESCRIÇÃO CAUSA AUMENTO ALT RELACIONADOS A DOENÇA HEMATOLÓGICA) Relacionar causa de aumento de ALT relacionado à doença hematológica de base (INFILTRAÇÃO HEPÁTICA TUMORAL/ HEPATOTOXICIDADE / INFECÇÕES HEPATOTRÓPICAS / HEMOTRANSFUSÃO < 1 MÊS /GVHDA /SOS).

DESCRIÇÃO INFECÇÃO HEPATOTRÓPICA) Relacionar infecção associada à elevação de ALT como HAV, HBV, CMV, adenovírus, HSV, VZV, HIV (ESPECIFICAR INFECÇÃO).

DESCRIÇÃO GVHDA) Relacionar classificação GVHDA conforme critérios CIBMTR (ESPECIFICAR GRAU/ESTÁGIO).

Tabela 1. Estabelecimento da doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH)

Estágio	Achados cutâneos	Achados hepáticos	Achados intestinais
+	Exantema maculopapular em < 25% da superfície corporal	Bilirrubina: 2-3 mg/dL	Diarreia (500-1000 mL) persistente + náuseas
++	Exantema maculopapular em 25%-50% da superfície corporal	Bilirrubina: 3-6 mg/dL	Diarreia (1000-1500 mL)
+++	Eritroderma generalizada	Bilirrubina: 6/15 mg/dL	Diarreia > 1500 mL
++++	Descamação e bolhas	Bilirrubina > 15 mg/dL	Dor com ou sem obstrução

Tabela 2. Classificação clínica da doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) aguda

Grau/estágio	Pele	Fígado	Intestinos	Distúrbio funcional
0 (nenhum)	0	0	0	0
I (leve)	+ a +++	0	0	0
II (moderado)	+ a +++	+	+	+
III (grave)	++ a +++	++ a +++	++ a +++	++
IV (com risco de morte)	++ a +++	++ a +++	++ a +++	+++

Fonte: Diretrizes SBTMO 2012

DESCRIÇÃO GVHDC) Relacionar classificação GVHDC conforme critérios (ESPECIFICAR GRAU/ESTÁGIO).

DESCRIÇÃO SOS) Relacionar classificação de Síndrome Oclusiva Sinusoidal conforme critérios de Seattle ou Baltimore (**ESPECIFICAR CRITÉRIO**).

Table 8. Clinical Criteria for Diagnosis of SOS After Hematopoietic Cell Transplantation

Seattle Criteria ²⁸	Baltimore Criteria ²⁹
Two of three findings within 20 days of transplantation: <ul style="list-style-type: none"> • Bilirubin > 34.2 $\mu\text{mol/L}$ (2 mg/dL) • Hepatomegaly or RUQ pain of liver origin • >2% weight gain due to fluid accumulation 	Hepatitis > 34.2 $\mu\text{mol/L}$ (2 mg/dL) plus ≥ 2 other criteria <ul style="list-style-type: none"> • Hepatomegaly, usually painful • $\geq 5\%$ weight gain • Ascites

Fonte: AASLD 2009

EXACERBAÇÃO HCV) Presença ou ausência de aumento de 3x ou mais do valor basal de ALT na ausência de infiltração hepática tumoral, hepatotoxicidade, infecções hepatotrópicas, hemotransfusão < 1 mês, GVHD, SOS (**SIM/NÃO**).

REATIVAÇÃO HCV) Presença ou ausência de aumento de 1 \log_{10} UI/ml do PCR HCV quantitativo após quimioterapia ou terapia imunosupressora (**SIM/NÃO**).

PCR QUANTITATIVO HCV REATIVAÇÃO) Valor da carga viral da reativação HCV (**EM UI/ML**).

PCR QUANTITATIVO LOG HCV REATIVAÇÃO) Valor da carga viral da reativação HCV (**EM \log_{10}**).

HISTÓRIA TERAPÊUTICA

TRATAMENTO) Presença ou ausência de histórico de terapia prévia do HCV (**SIM/NÃO**).

HISTÓRIA TERAPÊUTICA MONOTERAPIA

TIPO DE INTERFERON) Tipo de interferon utilizado para tratamento do HCV (**CONVENCIONAL/PEGASYS/PEGINTRON**).

TEMPO DE TRATAMENTO) Tempo de tratamento com interferon para HCV (**24 SEMANAS/48 SEMANAS**).

SUSPENSÃO) Presença ou ausência de suspensão precoce de monoterapia para HCV (**SIM/NÃO**).

SEMANA DE SUSPENSÃO) Semana de suspensão precoce da monoterapia para HCV (**EM NÚMERO**).

MOTIVO SUSPENSÃO) Motivo da suspensão precoce da monoterapia para HCV (EVENTOS ADVERSOS/DESCOMPENSAÇÃO HEPÁTICA/FALHA TERAPÊUTICA/ABANDONO/OUTROS).

EVENTOS ADVERSOS) Presença ou ausência de eventos adversos relacionados às medicações (SIM/NÃO).

EVENTOS ADVERSOS SÉRIOS) Presença ou ausência de eventos adversos sérios relacionados às medicações definidos como qualquer ocorrência médica inesperada ou efeito que resultem em risco de morte ou óbito que podem requerer hospitalização ou prolongamento de hospitalização resultando em limitação ou incapacidade significativas ou persistentes ou intervenção médicas e cirúrgicas para prevenir desfechos fatais. Pode-se incluir como eventos adversos sérios: neutropenia grau 3 e 4, plaquetopenia grau 3 e 4, anemia grau 3 e 4, rash grau 3 e 4. (SIM/NÃO).

ANRS scale grade the severity of adverse events in adults (version no 1.0.4 November 2008)				
	Grade 1 (Mild)	Grade 2 (Moderate)	Grade 3 (Severe)	Grade 4 (Life-threatening)
Haemoglobin (g/dl)	8,0-9,4	7,0-7,99	6,5-6,99	≤ 6,3
Neutrophils (mm ³)	1000-1500	750-999	500-749	≤ 500
Platelets (mm ³)	75000-99000	50000-74999	20000-49999	≤ 20000 or generalized petechiae

DESCRIÇÃO EVENTOS ADVERSOS) Descrever eventos adversos relacionado ao tratamento (ESPECIFICAR EA).

FILGRASTIMA) Presença ou ausência de uso de filgrastima para manejo de neutropenia durante o tratamento (SIM/NÃO).

ERITROPOIETINA) Presença ou ausência de uso de eritropoietina para manejo anemia durante o tratamento (SIM/NÃO).

HEMOTRANSFUSÃO) Presença ou ausência de hemotransfusão para manejo anemia durante o tratamento (SIM/NÃO).

RESPOSTA TERAPÊUTICA) Resposta terapêutica atingida na monoterapia para HCV

RVS Pacientes que em monoterapia apresentaram HCV RNA de término de tratamento e de 24 semanas após indetectável.

RECIDIVA Pacientes que em monoterapia apresentaram HCV RNA de término de tratamento indetectável, porém detectável 24 semanas após.

RESPOSTA PARCIAL Pacientes que em monoterapia apresentaram decréscimo do HCV RNA > 2log sem atingir indetectabilidade após 24 semanas de tratamento.

RESPOSTA NULA Pacientes que em monoterapia apresentaram decréscimo do HCV RNA < 2log durante as 12 primeiras semanas de tratamento.

BREAKTHROUGH VIRAL Pacientes que em monoterapia apresentaram HCV RNA indetectável em algum momento, tornando-se novamente detectável antes do término do tratamento. Pode ser precoce (HCV RNA indetectável antes da semana 12 e detectável na semana 12) ou tardia (HCV RNA indetectável após semana 12 e detectável no término do tratamento).

INDETERMINADO Pacientes cujas informações sobre resposta virológica de monoterapia não puderam ser recuperadas (ex. falta de registro médico, falta de HCV RNA prévios, prontuários antigos, transferências, abandono, suspensões precoces, etc).

HISTÓRIA TERAPÊUTICA TERAPIA DUPLA 1 E 2

TIPO DE INTERFERON) Tipo de interferon utilizado em terapia dupla do HCV (CONVENCIONAL/PEGASYS/PEGINTRON).

DOSE DE RIBAVIRINA) Dose de ribavirina prescrita em terapia dupla do HCV (750MG/1G/1,25G/1,5G/1,75G).

TEMPO DE TRATAMENTO) Tempo de tratamento com terapia dupla para HCV (24 SEMANAS/48 SEMANAS).

SUSPENSÃO) Presença ou ausência de suspensão precoce da terapia dupla para HCV (SIM/NÃO).

SEMANA DE SUSPENSÃO) Semana de suspensão precoce da terapia dupla para HCV (EM NÚMERO).

MOTIVO SUSPENSÃO) Motivo da suspensão precoce da terapia dupla para HCV (EVENTOS ADVERSOS/DESCOMPENSAÇÃO HEPÁTICA/FALHA TERAPÊUTICA/ABANDONO/OUTROS).

EVENTOS ADVERSOS) Presença ou ausência de eventos adversos relacionados às medicações (SIM/NÃO).

EVENTOS ADVERSOS SÉRIOS) Presença ou ausência de eventos adversos sérios relacionados às medicações definidos como qualquer ocorrência médica inesperada ou efeito que resultem em risco de morte ou óbito que podem requerer hospitalização ou prolongamento de hospitalização resultando em limitação ou incapacidade significativas ou persistentes ou intervenção médicas e cirúrgicas para prevenir desfechos fatais. Pode-se incluir como eventos adversos sérios: neutropenia grau 3 e 4, plaquetopenia grau 3 e 4, anemia grau 3 e 4, rash grau 3 e 4. (SIM/NÃO).

ANRS scale grade the severity of adverse events in adults (version no 1.0 4 November 2008)				
	Grade 1 (Mild)	Grade 2 (Moderate)	Grade 3 (Severe)	Grade 4 (Life-threatening)
Haemoglobin (g/dl)	8,0-9,4	7,0-7,99	6,5-6,99	<6,5
Neutrophils (mm ³)	1000-1500	750-999	500-749	<500
Platelets (mm ³)	75000-99000	50000-74999	20000-49999	<20000 or generalized petechiae

DESCRIÇÃO EVENTOS ADVERSOS) Descrever eventos adversos relacionado ao tratamento (**ESPECIFICAR EA**).

FILGRASTIMA) Presença ou ausência de uso de filgrastima para manejo de neutropenia durante o tratamento (**SIM/NÃO**).

REDUÇÃO DA RIBAVIRINA) Presença ou ausência de redução de dose da ribavirina para manejo anemia durante o tratamento (**SIM/NÃO**).

ERITROPOIETINA) Presença ou ausência de uso de eritropoietina para manejo anemia durante o tratamento (**SIM/NÃO**).

HEMOTRANSFUSÃO) Presença ou ausência de hemotransfusão para manejo anemia durante o tratamento (**SIM/NÃO**).

RESPOSTA TERAPÊUTICA) Resposta terapêutica atingida na terapia dupla para HCV.

RVS Pacientes que em terapia dupla apresentaram HCV RNA de término de tratamento e de 24 semanas após indetectável.

RECIDIVA Pacientes que em terapia dupla apresentaram HCV RNA de término de tratamento indetectável, porém detectável 24 semanas após.

RESPOSTA PARCIAL Pacientes que em terapia dupla apresentaram decréscimo do HCV RNA > 2log sem atingir indetectabilidade após 24 semanas de tratamento.

RESPOSTA NULA Pacientes que em terapia dupla apresentaram decréscimo do HCV RNA < 2log durante as 12 primeiras semanas de tratamento.

BREAKTHROUGH VIRAL Pacientes que em terapia dupla apresentaram HCV RNA indetectável em algum momento, tornando-se novamente detectável antes do término do tratamento. Pode ser precoce (HCV RNA indetectável antes da semana 12 e detectável na semana 12) ou tardia (HCV RNA indetectável após semana 12 e detectável no término do tratamento).

INDETERMINADO Pacientes cujas informações sobre resposta virológica de terapia dupla não puderam ser recuperadas (ex. falta de registro médico, falta de HCV RNA prévios, prontuários antigos, transferências, abandono, suspensões precoces, etc).

HISTÓRIA TERAPÊUTICA TERAPIA TRIPLA 1 E 2

TIPO DE INTERFERON) Tipo de interferon utilizado para terapia tripla do HCV (PEGASYS/PEGINTRON).

DOSE DE RIBAVIRINA) Dose de ribavirina prescrita em terapia tripla do HCV (750MG/1G/1,25G/1,5G/1,75G).

INIBIDOR DE PROTEASE) Inibidor de protease prescrito em terapia tripla do HCV (TELAPREVIR/BOCEPREVIR).

SUSPENSÃO) Presença ou ausência de suspensão precoce de terapia tripla para HCV (SIM/NÃO).

SEMANA DE SUSPENSÃO) Semana de suspensão precoce da terapia tripla para HCV (EM NÚMERO).

MOTIVO SUSPENSÃO) Motivo da suspensão precoce de terapia tripla para HCV (EVENTOS ADVERSOS/DESCOMPENSAÇÃO HEPÁTICA/FALHA TERAPÊUTICA/ABANDONO/OUTROS).

EVENTOS ADVERSOS) Presença ou ausência de eventos adversos relacionados às medicações (SIM/NÃO).

EVENTOS ADVERSOS SÉRIOS) Presença ou ausência de eventos adversos sérios relacionados às medicações definidos como qualquer ocorrência médica inesperada ou efeito que resultem em risco de morte ou óbito que podem requerer hospitalização ou prolongamento de hospitalização resultando em limitação ou incapacidade significativas ou persistentes ou intervenção médicas e cirúrgicas para prevenir desfechos fatais. Pode-se incluir como eventos adversos sérios: neutropenia grau 3 e 4, plaquetopenia grau 3 e 4, anemia grau 3 e 4, rash grau 3 e 4. (SIM/NÃO).

ANRS scale grade the severity of adverse events in adults (version no 1.0 4 November 2008)				
	Grade 1 (Mild)	Grade 2 (Moderate)	Grade 3 (Severe)	Grade 4 (Life-threatening)
Haemoglobin (g/dl)	8,0-9,4	7,0-7,99	6,5-6,99	< 6,5
Neutrophils (mm ³)	1000-1500	750-999	500-749	<500
Platelets (mm ³)	75000-99000	50000-74999	20000-49999	<20000 or generalized petechiae

Quadro 1: Gradação da gravidade das lesões exantemáticas com uso de telaprevir (adaptado de Cacoub P. et al., J Hepatol 2011).

Gravidade	Grau	Descrição
Leve	1	<ul style="list-style-type: none"> Exantema localizado e/ou com distribuição limitada Exantema com ou sem prurido associado
Moderada	2	<ul style="list-style-type: none"> Exantema difuso, envolvendo até 50% da ASC Exantema com ou sem prurido e/ou descamação superficial da pele e/ou envolvimento da membrana mucosa sem ulceração
Grave	3	<ul style="list-style-type: none"> Exantema generalizado: <ul style="list-style-type: none"> Envolvendo mais que 50% da ASC e/ou Apresentando qualquer uma das seguintes características: <ul style="list-style-type: none"> Vesículas ou bolhas Ulceração superficial da membrana mucosa Descolamento epidérmico Lesões em alvo típicas ou atípicas (ex.: eritema multiforme**) Púrpura palp
Risco de vida ou reações sistêmicas; SCAR*	4	<ul style="list-style-type: none"> SSJ**** NET***** DRESS***** PEGA***** Exantema que requer terapia com corticosteroide sistêmico

Fonte: Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais - Ministério da Saúde. Adaptado de Cacoub P. et al., J Hepatol 2011.

DESCRIÇÃO EVENTOS ADVERSOS) Descrever eventos adversos relacionado ao tratamento (**ESPECIFICAR EA**).

FILGRASTIMA) Presença ou ausência de uso de filgrastima para manejo de neutropenia durante o tratamento (**SIM/NÃO**).

REDUÇÃO DA RIBAVIRINA) Presença ou ausência de redução de dose da ribavirina para manejo anemia durante o tratamento (**SIM/NÃO**).

ERITROPoIETINA) Presença ou ausência de uso de eritropoietina para manejo anemia durante o tratamento (**SIM/NÃO**).

HEMOTRANSFUSÃO) Presença ou ausência de hemotransfusão para manejo anemia durante o tratamento (**SIM/NÃO**).

RESPOSTA TERAPÉUTICA) Resposta terapêutica atingida na terapia tripla para HCV.

RVS) Pacientes que em terapia dupla apresentaram HCV RNA de término de tratamento e de 12 semanas após indetectível.

RECIDIVA) Pacientes que apresentaram HCV RNA indetectível em semana 48 e detectável em semana 12 ou 24 após suspensão da terapia tripla.

RESPOSTA NULA Pacientes que preencheram os critérios de futilidade para suspensão da terapia tripla: Telaprevir com HCV RNA > 1000 UI/ml em semana 4 ou 12 e detectável em semana 24 e Boceprevir com HCV RNA > 100 UI/ml em semana 12 ou detectável em semana 24.

BREAKTHROUGH VIRAL Pacientes que apresentaram HCV RNA indetectável em algum momento, tornando-se novamente detectável durante ou ao final da terapia tripla.

INDETERMINADO Pacientes cujas informações sobre resposta virológica de terapia tripla não puderam ser definidas por suspensão precoce do tratamento ou outros motivos (ex. transferência, abandono, óbito).

HISTÓRIA TERAPÊUTICA TERAPIA COM DAA

ESQUEMA DAA Esquema prescrito de DAA para HCV.

(SOFOSBUVIR/SOFOSBUVIR+SIMEPREVIR/SOFOSBUVIR+DACLATASVIR/3D)

ASSOCIAÇÃO RIBAVIRINA Associação ou não de ribavirina ao esquema DAA (SIM/NÃO).

DOSE RIBAVIRINA Dose de ribavirina prescrita em terapia DAA para HCV (500MG/750MG/1G/1,25G).

TEMPO DE TRATAMENTO Tempo de tratamento do esquema DAA para HCV (12 SEMANAS/24 SEMANAS).

SUSPENSÃO DAA Presença ou ausência de suspensão precoce da terapia com DAA para HCV (SIM/NÃO).

SEMANA DE SUSPENSÃO Semana de suspensão precoce da terapia com DAA (EM NÚMERO).

MOTIVO SUSPENSÃO Motivo da suspensão precoce da terapia com DAA para HCV (EVENTOS ADVERSOS / DESCOMPENSAÇÃO HEPÁTICA / ABANDONO / OUTROS).

EVENTOS ADVERSOS Presença ou ausência de eventos adversos relacionados às medicações (SIM/NÃO).

EVENTOS ADVERSOS SÉRIOS Presença ou ausência de eventos adversos sérios relacionados às medicações definidos como qualquer ocorrência médica inesperada ou efeito que resultem em risco de morte ou óbito que podem requerer hospitalização ou prolongamento de hospitalização resultando em limitação ou incapacidade significativas ou persistentes ou intervenção médicas e cirúrgicas para prevenir desfechos fatais. Pode-se incluir como eventos adversos sérios: neutropenia grau 3 e 4, plaquetopenia grau 3 e 4, anemia grau 3 e 4, rash grau 3 e 4. (SIM/NÃO).

ANRS scale grade the severity of adverse events in adults (version no 1.0 4 November 2008)				
	Grade 1 (Mild)	Grade 2 (Moderate)	Grade 3 (Severe)	Grade 4 (Life threatening)
Hemoglobin (g/dl)	8,0-9,4	7,0-7,99	6,5-6,99	< 6,5
Neutrophils (mm ³)	1000-1500	750-999	500-749	<500
Platelets (mm ³)	75000-99000	50000-74999	20000-49999	<20000 or generalized petechiae

DESCRIÇÃO EVENTOS ADVERSOS) Descrever eventos adversos relacionado ao tratamento **(ESPECIFICAR EAS)**.

REDUÇÃO DE RIBAVIRINA) Presença ou ausência de redução de dose de ribavirina para manejo anemia DAA durante o tratamento **(SIM/NÃO)**.

ERITROPOIETINA) Presença ou ausência de uso de eritropoietina para manejo anemia DAA durante o tratamento **(SIM/NÃO)**.

HEMOTRANSFUSÃO) Presença ou ausência de hemotransfusão para manejo anemia DAA durante o tratamento **(SIM/NÃO)**.

RESPOSTA TERAPÊUTICA) Resposta terapêutica atingida na terapia com DAA para HCV.

RVS) Pacientes que em terapia com DAA apresentaram HCV RNA de término de tratamento e de 12 semanas após indetectível.

RECIDIVA) Pacientes que apresentaram HCV RNA indetectível ao final do tratamento e detectível em semana 12 após.

RESPOSTA NULA) Pacientes que apresentaram HCV RNA detectível ao final do tratamento.

INDETERMINADO) Pacientes cujas informações sobre resposta virológica de terapia com DAA não puderam ser definidas por suspensão precoce do tratamento ou outros motivos (ex. transferência, abandono, óbito).

PRÉ-TRATAMENTO HCV

HEMOGLOBINA PRÉ) Dosagem de hemoglobina ao início do tratamento **(EM G/DL)**.

NEUTRÓFILOS PRÉ) Contagem absoluta de neutrófilos ao início do tratamento **(EM 10⁹/MM³)**.

PLAQUETAS PRÉ) Contagem inicial de plaquetas ao início do tratamento **(EM 10⁹/MM³)**.

TGO PRÉ) Dosagem de TGO ao início do tratamento **(EM U/L)**.

TGP PRÉ) Dosagem de TGP ao início do tratamento **(EM U/L)**.

ALBUMINA PRÉ) Dosagem de albumina sérica ao início do tratamento (EM G/DL).

INR PRÉ) Cálculo do INR ao início do tratamento.

BILIRRUBINAS PRÉ) Dosagem de bilirrubinas totais séricas ao início do tratamento (EM MG/DL).

CREATININA PRÉ) Dosagem de creatinina sérica ao início do tratamento (EM MG/DL).

PCR HCV QUANTITATIVO PRÉ) Valor da carga viral do HCV pré-tratamento (EM UI/ML).

PCR HCV QUANTITATIVO LOG PRÉ) Valor da carga viral do HCV pré-tratamento (EM log₁₀).

* Os exames de início de tratamento são aqueles imediatamente anteriores ao início das medicações, podendo ser utilizados os da confecção do processo inicial da farmácia de alto custo.

APRI PRÉ) Cálculo do APRI ao início do tratamento.

FIB4 PRÉ) Cálculo do FIB4 ao início do tratamento.

CHILD PUGH PRÉ) Registro do escore calculado ao início do tratamento para pacientes cirróticos.

MELD PRÉ) Registro do número absoluto obtido mediante fórmula correspondente ao início do tratamento.

PÓS-TRATAMENTO HCV

HEMOGLOBINA PÓS) Dosagem de hemoglobina à avaliação da resposta virológica (EM G/DL).

NEUTRÓFILOS PÓS) Contagem absoluta de neutrófilos à avaliação da resposta virológica (EM 10⁹/MM³).

PLAQUETAS PÓS) Contagem inicial de plaquetas à avaliação da resposta virológica (EM 10⁹/MM³).

TGO PÓS) Dosagem de TGO à avaliação da resposta virológica (EM U/L).

TGP PÓS) Dosagem de TGP à avaliação da resposta virológica (EM U/L).

ALBUMINA PÓS) Dosagem de albumina sérica à avaliação da resposta virológica (EM G/DL).

INR PÓS) Cálculo do INR à avaliação da resposta virológica.

BILIRRUBINAS PÓS) Dosagem de bilirrubinas totais séricas à avaliação da resposta virológica (EM MG/DL).

CREATININA PÓS) Dosagem de creatinina sérica à avaliação da resposta virológica (EM MG/DL).

PCR HCV QUANTITATIVO RVS) Valor da carga viral do HCV à avaliação da resposta virológica (EM UI/ML).

PCR HCV QUANTITATIVO LOG RVS) Valor da carga viral do HCV à avaliação da resposta virológica (EM log₁₀).

APRI PÓS) Cálculo do APRI à avaliação da resposta virológica.

FIB4 PÓS) Cálculo do FIB4 à avaliação da resposta virológica.

CHILD PUGH PÓS) Registro do escore calculado à avaliação da resposta virológica para pacientes cirróticos.

MELD PÓS) Registro do número absoluto obtido mediante fórmula correspondente à avaliação da resposta virológica para pacientes cirróticos.

SEGUIMENTO

DESCOMPENSAÇÃO HEPÁTICA) Presença ou ausência de descompensação hepática após TMO (SIM/NÃO).

DESCRIÇÃO DESCOMPENSAÇÃO HEPÁTICA) Relacionar descompensação(ões) hepática(s) deflagrada(s) após TMO (ASCITE/ HDA/ENCEFALOPATIA PORTO-SISTÊMICA/SÍNDROME HEPATO-RENAL/SÍNDROME HEPATO-PULMONAR/ OUTRAS).

HEPATOCARCINOMA) Presença ou ausência de hepatocarcinoma durante seguimento (SIM/NÃO).

CONDUTA HEPATOCARCINOMA) Conduta adotada ao diagnóstico de hepatocarcinoma (SEM CONDUTA / QUIMIOEMBOLIZAÇÃO / RADIOABLAÇÃO / RESSECÇÃO / QUIMIOTERAPIA /TRANSPLANTE HEPÁTICO).

TRANSPLANTE HEPÁTICO) Presença ou ausência de transplante hepático durante seguimento (SIM/NÃO).

ÓBITO) Presença ou ausência de óbito durante seguimento (SIM/NÃO).

DESCRIÇÃO ÓBITO) Relacionar causa do óbito (ESPECIFICAR CAUSA ÓBITO).