

Rafael Leme Cardoso Souza

Avaliação tecnológica do teste molecular (NAT) para HIV, HCV e HBV
na triagem de sangue no Brasil

Tese apresentada ao Instituto de Medicina Tropical
de São Paulo da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Medicina Tropical e Saúde
Internacional

Orientador: Dr. José Eduardo Levi

São Paulo
2018

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo
da Universidade de São Paulo – Bibliotecário Carlos José Quinteiro, CRB-8 5538

© Reprodução autorizada pelo autor

Leme-Souza, Rafael

Avaliação tecnológica do teste molecular (NAT) para HIV, HCV e HBV na triagem de sangue no Brasil / Rafael Leme-Souza. – São Paulo, 2018.

Tese (Doutorado) – Instituto de Medicina Tropical de São Paulo da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Doenças Tropicais e Saúde Internacional

Orientador: José Eduardo Levi

Descritores: 1. HEPATITE C. 2. HEPATITE B. 3. HIV. 4. TRANSFUSÃO DE SANGUE. 5. AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS DA SAÚDE. 6. BIOLOGIA MOLECULAR.

USP/IMTSP/BIB-08/2018.

AGRADECIMENTOS

Foram alguns anos para decidir entrar no doutorado devido a vários sentimentos rondando a cabeça: medo de não dar conta, a disponibilidade de tempo, conhecimento prévio do assunto, enorme vontade pessoal, ferramenta para meu desenvolvimento profissional e, quem sabe, um plano “B” para uma futura carreira acadêmica.

Joguei de lado os negativos, me apoiei nos positivos e meti a cara na batalha. Incrível como, em alguns anos, coletamos conhecimento e nos desenvolvemos pessoal e profissionalmente. Mas nada disto seria possível sem o incrível exemplo que tive de várias pessoas à minha volta.

Minha mãe, Angélica, que sempre procurou o melhor para a gente; meu pai, Francisco, com sua força de vontade e garra; minha sempre *petit*-Pauli, por sua simplicidade e jeito único de ver a vida; minha avó, Magdalena, com seu sorriso e crença em seus netos; minhas tias avós, com seus exemplos de liderança; meu padrinho, Roberto, que me ensina tanta coisa até hoje e que me enche de orgulho; minha madrinha, Zuleica, minha segunda mãe e que amo sonhar junto; minha prima, Suzana, que me ajudou tanto e sempre me faz rir; minhas primas, Candinha, Inês e Deise, exemplos para mim e a Melita e o Sr. João, pelo carinho de sempre.

Além de casa, agradeço muito a todos meus amigos da faculdade que levo para a vida e sempre me ensinam muito: Marco, Mayra, Sara e Thiago, além da Marisa, minha ex-gestora e atual amiga, que me deu total apoio nesta jornada acadêmica. Não poderia me esquecer de todos meus professores desde a pré-escola até o doutorado, por me guiarem no desenvolvimento de um espírito crítico e

científico, sem perder a moral e a ética.

Para este projeto, ainda, agradeço por agregarem de forma muito construtiva com informações, discussões e direcionamento sobre as hepatites, HIV, custos, revisões sistemáticas e análises de economia da saúde: Dr. Mário Guimarães Pessoa, Dr. Ricardo Sobhie Diaz, Dra. Patricia Coelho de Soarez, Dr. Toni Ricardo Martins, Dra. Regina Vianna Brizolara e Dra. Juliana Yukari Kodaira Viscondi.

Além disto, muito obrigado a todos que disponibilizaram as informações de seus bancos de sangue ao responder o questionário enviado, apresentado nesta tese: Nanci Alves Salles (FPS), Shirley Maria Sanches Navarro Marques (Hemosul), Dra. Renata Bezerra Hermes de Castro (HEMOPA), Ricardo Pereira (HSL), Douglas Boni Fitarelli (Laboratório Qualitá), Maick William Guimarães Baptista (Instituto Paranaense de Hemoterapia e Hematologia – Hemobanco), Claudio Marcelo Tavares Pessoa de Melo (Serviço de Hemoterapia e Hematologia de São José dos Campos), Cristiano Saraiva Fialho (Fujisan-Centro de Hemoterapia e Hematologia do Ceará) e Suely Gonçalves Cordeiro da Silva (Instituto Nacional do Câncer José de Alencar Gomes da Silva).

Em especial, sou muito grato ao Dudi e ao Brian por aceitarem ser meus orientadores e pelas inúmeras conversas, direcionamentos e ensinamentos, sempre que precisei. Sem o auxílio de vocês, não estaria aqui.

Ainda, agradeço o meu parceiro de vida, João, por toda paciência e por estar ao meu lado em todos os momentos: felizes ou tristes.

Por último, agradeço a Deus, por poder estudar e ter a oportunidade de a cada dia me tornar um ser humano melhor.

"Os bons e os maus resultados dos nossos ditos e obras vão-se distribuindo, supõe-se que de uma maneira bastante uniforme e equilibrada, por todos os dias do futuro, incluindo aqueles, infindáveis, em que já cá não estaremos para poder comprová-lo, para congratularmo-nos ou para pedir perdão, aliás, há quem diga que é isto a imortalidade de que tanto se fala".

José Saramago

RESUMO

Leme-Souza R. Avaliação tecnológica do teste molecular (NAT) para HIV, HCV e HBV na triagem de sangue no Brasil [Tese]. São Paulo: Instituto de Medicina Tropical de São Paulo da Universidade de São Paulo; 2018.

Após anos de debates, o teste de detecção de ácidos nucleicos (NAT) para HIV e HCV na triagem de sangue foi implementado de forma obrigatória no Brasil em 2013, e HBV, em 2016. Um dos motivos citados sobre o atraso em sua implementação foi o custo elevado que seria adicionado à sorologia e, até o momento, uma ampla avaliação econômica em saúde (AES) a respeito de sua eficiência no país não está disponível. Diversos artigos já demonstraram que a razão incremental de custo-utilidade (ICUR) do NAT em relação à sorologia varia de 0,21 a 8,84 milhões de dólares americanos (US\$) para cada QALY ganho. Esta grande variação dá-se, principalmente, por diferenças entre a idade média dos receptores de sangue (RS), incidência/prevalência dos vírus entre os doadores de sangue (DS), custo dos testes e tratamentos médicos, cobertura da vacina contra o HBV e sensibilidade do teste utilizado. Assim, faz-se necessária uma avaliação abrangente desta tecnologia e sua efetividade para o cenário brasileiro. **Objetivos:** Realizar uma revisão sistemática (RevS) de estudos econômicos completos sobre o uso do NAT para HIV, HCV e/ou HBV no mundo; realizar a AES sobre o NAT sob a perspectiva pública brasileira; caracterizar as doações de sangue em janela imunológica no país. **Métodos:** Metodologia *Cochrane* de RevS das bases de dados Medline, Embase, LILACS, CRD, BVS ECO, Google Scholar e IDEAS; questionário aplicado aos bancos de sangue e modelo econômico *on-line* da *International Society of Blood Transfusion* (ISBT) para cálculo da ICUR do “NAT em mini-pool de seis amostras individuais” (MP6) *versus* “testes sorológicos” (SR) no Brasil. **Resultados:** Quatorze estudos de dezesseis diferentes países foram avaliados. O NAT apresentou a maior relevância nos países de baixa renda, onde há as maiores prevalências e incidências virais, menores taxas de doadores de repetição (DR) e RS mais jovens. A maioria dos estudos concluiu que o NAT, independente do vírus analisado, não é custo-efetivo. As principais diferenças entre as características dos estudos foram relacionadas aos custos médicos e idade dos RS. O maior desvio dos padrões de uma RevS foram: não incluir o racional para definição dos desfechos e o modelo utilizado e não ter claro o conflito de interesse dos autores; para esta AES, o MP6 *versus* SR apresentou

um ICUR de US\$ 231.630,00/QALY, ou seja, 26,2 vezes o PIB *per capita* nacional) e um ICER de US\$ 330.790,00/Ano de vida ganho (AVG). A análise de sensibilidade univariada do modelo demonstrou que somente a taxa de desconto, idade do RS, custo do NAT e epidemiologia dos vírus alteraram de forma significativa o ICUR obtido, variando desde US\$ 76.957,00/QALY a US\$ 933.311,00/QALY; a maioria dos casos de janela imunológica no Brasil são jovens, média de 29 anos, do sexo masculino, com pelo menos o ensino médio completo e mesmo com a obrigatoriedade do Anti-HBc no Brasil, o NAT-HBV é o que apresentou o maior rendimento. **Conclusões:** Os jovens, principalmente, ainda buscam os bancos de sangue como locais de testagem após comportamento de risco e é de extrema importância a revisão do custo real e completo do teste NAT no Brasil para ampla abordagem da tecnologia nacional incorporada e, se necessário, revisar a forma e modelo de reembolso da mesma e permitir a defesa do bem-estar da população e do bem público.

Descritores: 1. Hepatite C. 2. Hepatite B. 3. HIV. 4. Transfusão de sangue. 5. Avaliação de tecnologias da saúde. 6. Biologia molecular.

ABSTRACT

Leme-Souza R. Health technology assessment of HIV, HCV and HBV molecular test (NAT) for blood screening in Brazil [Thesis]. São Paulo: Instituto de Medicina Tropical de São Paulo da Universidade de São Paulo; 2018.

After years of discussion, nucleic acid (NAT) testing in the blood screening for HIV and HCV was implemented in Brazil in 2013 and HBV in 2016. One of the reasons cited for the delay in its implementation was the high cost that would be added to serology screening and a comprehensive economic assessment of its efficiency in the country is not yet available. Several articles have already shown that the incremental cost-utility ratio (ICUR) of NAT versus serology ranges from 0.21 to 8.84 million American dollars (US\$) for each QALY gained. This large variation is mainly due to differences between the mean age of the blood recipient, viruses' incidence / prevalence among donor population, cost of medical tests and treatments, HBV vaccine coverage, and sensitivity of the test used. Thus, a comprehensive evaluation of this technology and its effectiveness under the perspective of the Brazilian public health system (SUS) is needed. **Objectives:** Development of a systematic review (RevS) of complete economic studies about the use of NAT for HIV, HCV and / or HBV in the world. Conduct an economic evaluation of NAT under SUS perspective; characterize Brazilian blood donations in the serology "window period". **Methods:** Cochrane RevS Methodology of the Medline, Embase, LILACS, CRD, CRD ECO, Google Scholar and IDEAS databases; Questionnaire applied to blood banks and online economic model from the International Society of Blood Transfusion (ISBT) to calculate the ICUR for "NAT in mini-pool of six individual samples" (MP6) versus "Serology Tests" (SR) in Brazil. **Results:** Fourteen studies from sixteen different countries were assessed. NAT was most relevant in low-income countries, where there are the highest prevalences and viral incidences, lower rates of repeat donors and younger recipients of blood (RS). Most of the studies concluded that NAT, regardless of the virus evaluated, is not cost-effective. Differences in the characteristics of the studies were related to the costs and age of RS. The major deviations from RevS standards were: not including the rationale for selecting the outcomes and the model used and not being clear about the authors' conflict of interest; MP6 vs SR showed an ICUR of US\$ 231.630,00/QALY, 26,2 times Brazilian GND *per capita*) and an ICER of US\$ 330.790,00/Life year gained (AVG). The

univariate sensitivity analysis of the model demonstrated that only changes on discount rate, NAT cost, RS age and viruses' epidemiology significantly altered the ICUR in a range between US\$ 76.957,00/QALY and US\$ 933.311,00/QALY; Most RS window period cases in Brazil are young, average of 29 years old, male, with at least high school education completed and even with the requirement of Anti-HBc in Brazil, NAT-HBV is the one that presented the highest yield. **Conclusions:** Young people, mainly, still seek blood banks as testing sites, especially after a risk behavior. It is extremely important to reveal the real and complete cost of the Brazilian NAT to fully evaluate its efficiency and, if needed, reassess its current reimbursement model, allowing the wellbeing defense of the population and public interest.

Descriptors: 1. Hepatitis C. 2. Hepatitis B. 3. HIV. 4. Blood transfusion. 5. Costs and cost analysis. 6. Molecular biology.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Estudo do risco residual de HIV, HCV e HBV na América Latina.	69
Figura 2 -	Implementação do teste NAT para triagem de sangue no mundo ¹²⁸ . .	78
Figura 3 -	INIQUIS na América Latina e Caribe.....	81
Figura 4 -	Caracterização geral do CEIS ¹⁴⁵	86
Figura 5 -	A nova estrutura da ANVISA ¹⁴⁹	88
Figura 6 -	Fluxo simplificado para a incorporação de novas tecnologias no SUS após a criação da CONITEC.	92
Figura 7 -	Visualização da carta convite de participação do estudo.....	120
Figura 8 -	Visualização da plataforma base em Excel, onde todas as respostas foram automaticamente computadas após envio pelo participante...	120
Figura 9 -	Esboço do Modelo de decisão proposto.....	123
Figura 10 -	Modelo brasileiro estendido para infecções por HCV ^{183,184,200–203,189,193–199}	124
Figura 11 -	Modelo brasileiro simplificado para infecções por HCV.	125
Figura 12 -	Modelo brasileiro para infecções por HBV ^{185,202,204–211}	126
Figura 13 -	Modelo para infecções por HIV ^{132,181,185,212–215}	127
Figura 14 -	Expectativa da idade de morte de um homem de 35 anos em diferentes durações de terapia antirretroviral, de acordo com a contagem de células T CD4+ (CD4+) e carga viral (CV), comparado à população em geral ²¹³	128
Figura 15 -	Perfil de tratamento para o HCV dos pacientes do HC/FMUSP para o ano de 2017.	140
Figura 16 -	Estratégias de busca analisadas para avaliar a sensibilidade do PICOS proposto.	157
Figura 17 -	Diagrama que descreve o processo de seleção de estudos para a RevS.	160
Figura 18 -	Resultados da ICUR para cada parâmetro alterado durante a análise de sensibilidade univariada para a estratégia dominada (MP6 +SR) em relação ao cenário HIV Combo + HCV Combo + HBsAg [em dólares para o ano de 2018 por QALY].....	186

Figura 19 - Resultados da ICUR mínima e máxima alterando simultaneamente todos os parâmetros para a estratégia dominada (MP6 +SR) em relação ao cenário HIV Combo + HCV Combo + HBsAg [em dólares para o ano de 2018 por QALY].....187

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Produção hemoterápica no Brasil e distribuição por setor, comparado à população brasileira (2007-2014).	32
Tabela 2 -	Cálculo do CAGR para as doações de sangue (2007-2015) por natureza de instituição.	33
Tabela 3 -	Produção hemoterápica no Brasil, segundo a macrorregião (2007-2015).	34
Tabela 4 -	Perfil dos doadores de sangue no Brasil (2010-2014) ^{10,16-20}	36
Tabela 5 -	Histórico do quantitativo e CAGR de transfusões de sangue no Brasil por regiões geográficas (2007-2015).	38
Tabela 6 -	Frequências e percentuais dos procedimentos de transfusão de sangue, ambulatorial e hospitalar por tipo de hemocomponente ¹⁰	38
Tabela 7 -	Dados de Infecções Transfusionais por HBV, HCV e HIV no Brasil (2007-2017).	56
Tabela 8 -	Testes NAT para triagem de doações de sangue registrados no Brasil ¹⁹	71
Tabela 9 -	Diferenças estruturais entre a CITEC e a CONITEC.	90
Tabela 10 -	PICOS e descritivos utilizados para desenvolvimento da estratégia de busca para Medline, LILACS e EMBASE.	102
Tabela 11 -	Cálculo da probabilidade anual de morte de um paciente infectado por HIV em diferentes cenários de carga viral (CV) e células T CD4+ (CD4+).	128
Tabela 12 -	Tábua Abreviada de Mortalidade para ambos os sexos, segundo os grupos quinquenais de idade - Brasil – 2010.	129
Tabela 13 -	Custos médicos para o histórico de uma infecção pelo HCV sob a perspectiva do SUS.	131
Tabela 14 -	Custos médicos para o histórico de uma infecção pelo HBV sob a perspectiva do SUS.	142
Tabela 15 -	Custos médicos para o histórico de uma infecção pelo HIV sob a perspectiva do SUS.	148
Tabela 16 -	Custos e valores finais utilizados no modelo <i>on-line</i> da ISBT.	151
Tabela 17 -	Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade e seus valores mínimos e máximos.	154

Tabela 18 - Características metodológicas das avaliações econômicas de testes de ácidos nucleicos para HIV, HCV ou HBV em triagem de doação de sangue.	163
Tabela 19 - Estimativas epidemiológicas utilizadas nas AES.	167
Tabela 20 - Características dos testes de ácidos nucleicos para HIV, HCV ou HBV em triagem de doação de sangue.	169
Tabela 21 - Elementos considerados nas estimativas de custo.....	171
Tabela 22 - Resumo dos achados apresentados de acordo com a perspectiva da análise e tipo de financiador.	174
Tabela 23 - Avaliação da qualidade do relato das análises econômicas incluídas nesta revisão utilizando o checklist CHEERS.....	178
Tabela 24 - Estimativa de utilidade em termos de infecção remanescente e total de QALYs ganho por 1 milhão de doações triadas, utilizando diferentes estratégias de triagem de sangue para HIV, HCV e HBV.	181
Tabela 25 - Estimativa de efetividade em termos de infecção remanescente e total de AVG ganho por 1 milhão de doações triadas, utilizando diferentes estratégias de triagem de sangue para HIV, HCV e HBV.	182
Tabela 26 - Análise de sensibilidade univariada da ICUR para a estratégia dominada (MP6 +SR) em relação ao cenário HIV Combo + HCV Combo + HBsAg [em dólares para o ano de 2018 por QALY].	184

LISTA DE FÓRMULAS

Fórmula 1 - Taxa acumulada de crescimento anual (CAGR).....	33
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AABB	<i>American Association of Blood Banks</i>
AAT	Agências de avaliação de tecnologias
ABBS	Associação Brasileira de Bancos de Sangue
ABHH	Associação Brasileira de Hematologia e Hemoterapia e Terapia Celular
ACE	Análise de Custo Efetividade
ACU	Análise de Custo Utilidade
AES	Análises de Economia da Saúde
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
AMB	Associação Médica Brasileira
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
Anti T. Cruzi	Anticorpo contra o <i>Trypanosoma cruzi</i>
Anti-HBc	Anticorpo contra o capsídeo do HBV
Anti-HCV	Anticorpo contra o HCV
Anti-HIV	Anticorpo contra o HIV
Anti-HTLV 1 e 2	Anticorpo contra o vírus T-linfotrópico humano tipo 1 e tipo 2
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ART	Tratamento antiretroviral
AT	Agências transfusionais
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
AVG	Ano de vida ganho
BA	Bahia
BNDES	Banco Nacional do Desenvolvimento
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CB	Contaminação bacteriana
cDNA	DNA complementar

CE	Ceará
CEu	Comunidade Europeia
CEIS	Complexo econômico industrial da saúde
CETEL	Centro de Análises Clínicas
CGSH	Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados
CITEC	Comissão de Incorporação de Tecnologias do Ministério da Saúde
Cob. Vac. Máx.	Cobertura vacinal contra o HBV Máxima
Cob. Vac. Mín.	Cobertura vacinal contra o HBV Mínima
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias
CPI-U	Índice de Preço ao Consumidor Urbano
CTLD	Centros de triagem laboratorial de doadores
DALY	Anos de vida ajustado pela incapacidade/ <i>Disability-adjusted life years</i>
DEH-AT	Doença do enxerto contra o hospedeiro associada à transfusão
DOU	Diário Oficial da União
DP	Doador de primeira vez
DR	Doadores de repetição
DS	Doadores de sangue
DT	Doença/infecção por transfusão de sangue
EIE	Ensaio imunoenzimático
ELISA	Ensaio de Imunoabsorção Ligado à Enzima
Epi Máx.	Epidemiologia máxima para os vírus
Epi. Mín.	Epidemiologia mínima para os vírus
EUA	Estados Unidos da América
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FH-MG	Hemocentro de Minas Gerais
FH-PE	Hemocentro de Pernambuco
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz

FPS	Fundação Pró-Sangue de São Paulo
HAV	Vírus da Hepatite A
HBsAg	Antígeno de superfície do vírus da hepatite B
HBV	Vírus da Hepatite B
HC	Hemocentros coordenadores
HCSP	Hospital das Clínicas de São Paulo
HCV	Vírus da Hepatite C
Hemobrás	Empresa Brasileira de Hemoderivados e Biotecnologia
HEV	Vírus da Hepatite E
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HLA	Antígenos leucocitários humanos
HR	Hemocentros regionais
HTLV 1 e 2	Vírus T-linfotrópicos humano tipo 1 e tipo 2
I\$	Dólares internacionais
ICER	Razão incremental de custo-efetividade
ICUR	Razão incremental de custo-utilidade
ID-NAT	NAT em amostras individuais
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IHENE	Instituto de Hematologia do Nordeste
IMSS	<i>Instituto Mexicano del Seguro Social</i>
INAMPS	Instituto Nacional de Assistência Médica da Previdência Social
INIQUIS	Índice de inequidades em saúde
ISBT	<i>International Society of Blood Transfusion</i>
LFB	<i>Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies S.A.</i>
LIAC	Laboratório Integrado de Análises Clínicas
Máx.	Máximo

MeSH	Vocabulário médico internacional/ <i>Medical Subject Headings</i>
Mín.	Mínimo
MP6	NAT em mini-pool de seis amostras individuais
MS	Ministério da Saúde do Brasil
NAT	Testes de detecção de ácidos nucleicos
NH	Núcleos de hemoterapia
NICE	<i>National Institute for Clinical Excellence</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PCR	Reação em cadeia da polimerase
PE	Pernambuco
PEI	Instituto Paul-Ehrlich
PIB	Produto Interno Bruto
PPP	<i>Purchasing Power Parity</i>
PR	Paraná
QALY	Anos de vida ajustado pela qualidade/ <i>quality-adjusted life years</i>
QLM	Quimioluminescência
R\$	Reais Brasileiros
RevS	Revisão sistemática
RHAI	Reação hemolítica aguda imune
RJ	Rio de Janeiro
RS	Receptores de sangue
RS	Rio Grande do Sul
RT	Reações transfusionais
SANBS	<i>South African National Blood Service</i>
SAS	Secretaria de Atenção à Saúde
SBHH	Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia

SCTIE	Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos
Sens NAT Máx.	Sensibilidade do NAT Máximo
Sens NAT Mín.	Sensibilidade do NAT Mínimo
SIH	Sistema de Informações Hospitalares
SIM	Sistema de Informações de Mortalidade
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SINASAN	Sistema Nacional de Sangue, Componentes e Derivados
SNVS	Sistema Nacional de Vigilância Sanitária
SP	São Paulo
SR	Testes Sorológicos
STS	Serviço de Transfusão de Sangue
SUS	Sistema Único de Saúde
T. Cruzi	Trypanosoma cruzi
TMA	Amplificação mediada pela transcrição
TRALI	Edema pulmonar não cardiogênico/ <i>Transfusion-related acute lung injury</i>
Trat. Hep. Máx.	Tratamento de Hepatite Máximo
Trat. Hep. Mín.	Tratamento de Hepatite Mínimo
Trat. HIV Máx.	Tratamento de HIV Máximo
Trat. HIV Mín.	Tratamento de HIV Mínimo
TSO	<i>Transfusion safety officer</i>
TTI	Infecções transmitidas por transfusão
US\$	Dólares americanos
UC	Unidades de coleta
UCT	Unidades de coleta e transfusionais
vCJD	Variante da doença de Creutzfeldt-Jakob
WNV	Vírus do Oeste do Nilo

WPBTS

Western Province Blood Transfusion Service

XMRV

Xenotropic murine leukemia virus-related virus

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	24
1.1	História da transfusão.....	24
1.2	Bancos de sangue no Brasil	25
1.3	Doador de sangue no Brasil	27
1.4	Doações e transfusão de sangue no Brasil.....	30
1.5	A utilização do sangue no Brasil	39
2	REAÇÕES TRANSFUSIONAIS	47
2.1	Reações Não Infecciosas	48
2.2	Reações Infecciosas.....	50
3	TRIAGEM DE DOADORES	61
4	A TECNOLOGIA NAT	66
5	HISTÓRICO DA TECNOLOGIA NAT NO BRASIL E NO MUNDO	76
6	INCORPORAÇÃO DE NOVAS TECNOLOGIAS NO BRASIL E NO MUNDO ..	85
7	ANÁLISES ECONÔMICAS DO TESTE NAT PARA HIV, HCV E HBV	96
8	MATERIAIS E MÉTODOS	100
8.1	Revisão Sistemática	100
8.2	Caracterização das doações de sangue em janela imunológica no Brasil ...	110
8.3	Avaliação econômica do NAT para HIV, HCV e HBV no Brasil.....	120
8.3.1	Epidemiologia e modelos de decisão	121
8.3.2	Testes Sorológicos e NAT para HIV, HCV e HBV	129
8.3.3	Custos e consequências	130
8.3.4	População-alvo.....	152
8.3.5	Perspectiva	152
8.3.6	Tipo de Análise.....	152
8.3.7	Horizonte temporal	152

8.3.8	Descontos	152
8.3.9	Resultados	153
8.3.10	Análise de sensibilidade	153
9	RESULTADOS	157
9.1	Revisão Sistemática	157
9.1.1	Características metodológicas dos estudos.....	160
9.1.2	Estimativas epidemiológicas.....	166
9.1.3	Características dos testes NAT para HIV, HCV ou HBV	169
9.1.4	Estimativas de custo	170
9.1.5	Resultado das Análises	171
9.2	Caracterização das doações de sangue e janela imunológica no Brasil	179
9.2.1	HIV	179
9.2.2	HBV.....	179
9.3	Avaliação econômica do NAT para HIV, HCV e HBV no Brasil.....	180
10	DISCUSSÃO.....	189
10.1	Revisão Sistemática	189
10.2	Caracterização das doações de sangue e janela imunológica no Brasil	193
10.3	Avaliação econômica do NAT para HIV, HCV e HBV no Brasil.....	195
11	CONCLUSÃO	212
	REFERÊNCIAS	216
	APÊNDICES	239

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 História da transfusão

O sangue é utilizado como terapia há diversos anos e, até hoje, o ser humano não conseguiu criar um substituto industrializado que mimetize as suas funções. Os gregos e romanos já consideravam o sangue importante para a vida e os gladiadores o ingeriam para ficarem mais fortes e corajosos. Em 1492, foi registrada a primeira transfusão de sangue para o Papa Inocêncio VI: foram recrutados três jovens doadores, tendo o Papa uma melhora após a transfusão do primeiro doador. O segundo acabou morrendo, provavelmente, pelo excesso de retirada de sangue. Nada ocorreu com o terceiro doador, porém o Papa veio a falecer por complicações decorrentes da transfusão incompatível, tornando o procedimento proibido e amaldiçoado¹.

Em meados de 1900, Karl Landsteiner descobriu que existiam os grupos sanguíneos ABO e Rh e, posteriormente, com a descoberta dos anticoagulantes, foi possível iniciar o processo de armazenamento e estocagem de sangue. Os primeiros bancos de sangue surgiram no começo do século XX e, em 1926, surge em Moscou o primeiro centro de hematologia e transfusão de sangue. Com a Segunda Guerra Mundial, as transfusões de sangue tiveram seu apogeu devido aos grandes traumas e acidentes e à necessidade crescente de sangue. Neste período, as transfusões eram realizadas em frascos de vidro do braço elevado do doador diretamente para o receptor e as agulhas afiadas com uma lima. Não era realizado nenhum teste pré-transfusional ou qualquer outro exame específico obrigatório hoje em dia, seja

imunohematológico ou sorológico¹.

Atualmente, os serviços de banco de sangue são instituições essenciais para o funcionamento eficiente do sistema de saúde de um país². Para a manutenção destes serviços são necessários: infraestrutura organizada, funcionários bem treinados e de elevado nível escolar, equipamentos e reagentes de qualidade disponíveis 24 horas por dia durante todo o ano, além de um suprimento ininterrupto de eletricidade³, entre outros.

Slapak *et al.*⁴, confirmando a evolução do serviço transfusional, publicaram há alguns anos a necessidade de um novo profissional chamado de *transfusion safety officer (TSO)*, representado por profissionais de enfermagem com experiência na área transfusional ou médicos tecnólogos com treinamento adicional nesta área. A demanda para este tipo de profissional faz-se presente devido aos crescentes custos atuais da transfusão, além da necessidade de uma melhoria na comunicação entre o hospital e o banco de sangue.

Nos Estados Unidos, por exemplo, há um grande nível de interesse para que hospitais e bancos de sangue desenvolvam juntos programas de segurança transfusional ou que melhorem os serviços oferecidos atualmente. O TSO integraria estes dois elementos da transfusão de sangue com o objetivo final de garantir um produto seguro para o paciente certo, dentro do menor prazo possível e para a indicação terapêutica correta.

1.2 Bancos de sangue no Brasil

De acordo com a publicação mais recente da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)⁵, o Hemocad, sistema de cadastro dos serviços hemoterápicos, apresentava em novembro de 2015 a seguinte distribuição em nosso país: 26

hemocentros coordenadores (HC); 68 hemocentros regionais (HR); 244 núcleos de hemoterapia (NH); 116 unidades de coleta e transfusionais (UCT); 29 unidades de coleta (UC); 8 centros de triagem laboratorial de doadores (CTLD); 1.575 agências transfusionais (AT), totalizando 2.066 serviços de hemoterapia.

Todos estes serviços de hemoterapia, segundo o relatório, pertencem a uma das seguintes classificações, de acordo com a natureza de seu financiamento:

- a) Públicos - (45%);
- b) Privados Contratados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) - (35%);
- c) Privados - (20%).

Ainda, o relatório apresentou a distribuição numérica dos serviços de hemoterapia por região geográfica brasileira. Por meio dos dados, vê-se claramente mais participação de instituições públicas nas regiões Norte, Centro-Oeste e Nordeste. Na região Sudeste, há a maior quantidade de serviços de hemoterapia do país e uma equiparação entre as três naturezas de serviços. Na região Sul, entretanto, há 3,42 vezes mais serviços privados contratados pelo SUS do que públicos, sendo esta a natureza de serviço predominante.

A sociedade médica que coordena todas as ações relacionadas à hemoterapia é a Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia (SBHH), atual Associação Brasileira de Hematologia e Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH), fundada em 26 de maio de 1950, durante o 1º Congresso Brasileiro de Hematologia e Hemoterapia, realizado em Petrópolis, RJ⁶. Esta é uma associação de direito privado para fins não econômicos, de caráter científico, social e cultural, congregando médicos e outros profissionais interessados na prática hematológica e hemoterápica. A ABHH é filiada à Associação Médica Brasileira (AMB) e tem como finalidade

estimular o desenvolvimento, aperfeiçoamento e difusão da Hematologia e Hemoterapia no Brasil.

Outra associação que atua administrando o serviço de doação de sangue dos bancos de doação de sangue privados nacionais conveniados é a Associação Brasileira de Bancos de Sangue (ABBS), uma associação civil instituída em 1998, de âmbito nacional, sem fins lucrativos, regida por um estatuto próprio e legislação específica. Esta associação é mantida pelos próprios Serviços Hemoterápicos Associados (34 instituições) com sede e foro na Cidade de Curitiba, Paraná, e tem como missão promover o estímulo, o desenvolvimento e a defesa das atividades econômicas exercidas pelos Membros Institucionais Associados, zelando pela excelência na prestação de serviços hemoterápicos e afins⁷.

1.3 Doador de sangue no Brasil

A doação remunerada no Brasil é proibida desde junho de 1980 com a campanha de doação voluntária de Sangue da SBHH⁸ e, atualmente, há a Portaria nº 158 de 04/02/2016⁹, a qual aprova o regulamento técnico de procedimentos hemoterápicos, que deve ser observado por todos os órgãos e entidades, públicas e privadas que executam atividades hemoterápicas no território nacional no âmbito do Sistema Nacional de Sangue, Componentes e Derivados (SINASAN).

Por meio desta portaria, é prevista a continuação da doação de sangue no Brasil voluntária e altruísta e, entre outros objetivos, refere-se à captação, proteção ao doador e receptor, coleta, processamento, estocagem, distribuição e transfusão do sangue, de seus componentes e derivados, originados do sangue humano venoso e arterial, para diagnóstico, prevenção e tratamento de doenças.

Em relação ao doador de sangue (DS) e o tipo de doação, a portaria adota as

seguintes definições:

- Doação espontânea: doação feita por pessoas motivadas para manter o estoque de sangue do serviço de hemoterapia. É decorrente de um ato de altruísmo, sem ter o nome de um possível receptor;
- Doação de reposição: doação advinda do indivíduo que doa para atender à necessidade de um paciente. São feitas por pessoas motivadas pelo próprio serviço, pela família e amigos para repor o estoque de hemocomponentes do serviço de hemoterapia;
- Doação autóloga: doação do próprio paciente para seu uso exclusivo;
- Doador apto: doador cujos dados pessoais, condições clínicas, laboratoriais e epidemiológicas se encontram em conformidade com os critérios de aceitação vigentes para doação de sangue;
- Doador inapto definitivo: Nunca poderá doar sangue para outra pessoa. Em alguns casos, pode realizar doação autóloga;
- Doador inapto por tempo indeterminado: Encontra-se impedido de doar sangue para outra pessoa por um período indefinido de tempo, segundo as normas regulatórias vigentes. Pode realizar doação autóloga;
- Doador inapto temporário: doador que se encontra impedido de doar sangue para outra pessoa por determinado período de tempo. Em alguns casos, pode realizar doação autóloga;
- Doador de repetição (DR): doador que realiza duas ou mais doações no período de doze meses;
- Doador de primeira vez (DP): é aquele indivíduo que doa pela primeira vez naquele serviço de hemoterapia;
- Doador esporádico: é aquele indivíduo que doou uma única vez no período de doze meses.

Como critério para a seleção dos doadores, no dia da doação, o profissional de saúde de nível superior - qualificado, capacitado, conhecedor desta norma e sob supervisão médica - deve avaliar os antecedentes e o estado atual do candidato a DS para determinar se a coleta pode ser realizada sem causar-lhe prejuízo e se a transfusão dos hemocomponentes preparados a partir dessa doação pode vir a causar risco para os receptores de sangue (RS).

A frequência máxima admitida e o intervalo entre as doações são de quatro doações anuais para o homem e de três doações anuais para a mulher, exceto em circunstâncias especiais que devam ser avaliadas e aprovadas pelo responsável técnico. O intervalo mínimo entre duas doações deve ser de dois meses para os homens e de três meses para as mulheres, respeitados os limites descritos.

O DS deve ter idade entre dezoito anos completos e 67 anos, 11 meses e 29 dias, sendo que podem ser aceitos candidatos à doação de sangue com idade de dezesseis e dezessete anos com o consentimento formal para cada doação do responsável legal.

Com o intuito de oferecer dados sobre a produção hemoterápica nacional, a Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados (CGSH) do Ministério da Saúde do Brasil (MS) disponibiliza anualmente, desde 2007, a publicação do Caderno de Informação – Sangue e Hemoderivados, com dados consolidados dos serviços do SUS e dos serviços exclusivamente privados, categorizados por unidades federadas. Em 2017, foi publicada a última edição deste caderno¹⁰ com dados de 2015 e vê-se que, mesmo após estes anos de publicações, ainda há espaço para melhorias. Em relação às informações dos serviços públicos, incluindo os contratados, os dados foram obtidos através do Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA/SUS) e do Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS). Porém, em relação

aos serviços privados, os dados foram obtidos através da ABBS com resposta somente de 74% de seus associados. Como não é de conhecimento o volume de doações de todos associados, não é possível discutir sobre esta quantidade ser uma amostra significativa. Ainda, fazendo uma relação entre a quantidade de serviços hemoterápicos privados existentes no Brasil, informado anteriormente, e a quantidade de associados da ABBS (35 associados), verifica-se que não há uma figura completa deste setor hemoterápico no Brasil.

Para a obtenção de dados mais completos, principalmente em relação ao setor privado, seria interessante para as próximas edições avaliar nova estratégia de coleta de informações. Mesmo com estas ressalvas, este ainda é o único material disponibilizado no Brasil em que é possível se basear para o planejamento, monitoramento e execução das ações na atenção hemoterápica e hematológica.

1.4 Doações e transfusão de sangue no Brasil

O Brasil, em 2015, contava com aproximadamente 204 milhões de habitantes¹¹ e, neste mesmo ano, foram coletados mais de 3,7 milhões de doações de sangue¹⁰. Estes valores estão dentro do recomendado pela Organização Mundial da Saúde (OMS), que preconiza que 1-3% da população doe sangue regularmente para suprir as necessidades de um país¹².

Mesmo com o quantitativo satisfatório de doações considerando todo o território nacional, devido à irregularidade nas doações de sangue e o descompasso entre a oferta e a necessidade, há falta de sangue no Brasil, evidenciado pelas constantes campanhas nas mídias e noticiários. De acordo com o MS, o número ideal de doações de sangue anualmente no país seria de 5,7 milhões (aproximadamente 2,8% da população brasileira). Para auxiliar a obtenção desta marca, como

mencionado anteriormente, foram autorizadas pessoas entre dezesseis e dezessete anos doarem sangue com o consentimento formal de seus pais e responsáveis, aumentando, portanto, a faixa de doadores de sangue e, conseqüentemente, a possibilidade de captação. A região Centro-Oeste obteve a maior queda de captação de doações de sangue em relação às outras regiões do Brasil para o período 2007-2015, seguida da região Sul, mostrando que, ao contrário do esperado e programado, há uma tendência de redução na captação de sangue no Brasil.

A partir dos dados dos Cadernos de Informação – Sangue e Hemoderivados de 2007 a 2017^{10,13-20}, pode-se verificar na Tabela 1 que houve uma queda do número de doações de sangue em 2015 em relação a 2014, e uma volta do crescimento do setor privado contratado do SUS (+19,04%) na coleta de sangue nacional.

Avaliando a taxa de doação (número de doações/população), verifica-se que, em 2007, esta era de 2,12%, reduzindo para 1,88%, em 2008, e mantendo-se quase estável até 2015, quando atinge 1,82%, valores ainda dentro do preconizado pela OMS, mas que merecem atenção, pelo que já foi comentado.

Tabela 1 - Produção hemoterápica no Brasil e distribuição por setor, comparado à população brasileira (2007-2014).

		Participação(%)	Crescimento (%)	Taxa de doação (%)	
2007	População	183.987.291	-	-	2,12
	Total de doações	3.898.398	100,00	-	-
	Setor Público	2.277.972	58,00	-	-
	Setor Privado Contratado	1.091.801	28,00	-	-
	Setor Privado	528.625	14,00	-	-
2008	População	189.612.814	-	3,06	1,88
	Total de doações	3.555.484	100,00	-8,80	-
	Setor Público	2.281.484	64,17	0,15	-
	Setor Privado Contratado	1.020.670	28,71	-6,52	-
	Setor Privado	253.330	7,13	-52,08	-
2009	População	191.480.630	-	0,99	1,91
	Total de doações	3.661.647	100,00	2,99	-
	Setor Público	2.277.247	62,19	-0,19	-
	Setor Privado Contratado	1.065.276	29,09	4,37	-
	Setor Privado	319.124	8,72	25,97	-
2010	População	190.755.799	-	-0,38	2,11
	Total de doações	4.030.106	100,00	10,06	-
	Setor Público	3.070.201	71,50	34,82	-
	Setor Privado Contratado	580.626	13,52	-45,50	-
	Setor Privado	379.279	14,98	18,85	-
2011	População	192.379.287	-	0,85	2,18
	Total de doações	4.187.468	100,00	3,90	-
	Setor Público	2.208.248	52,73	-28,07	-
	Setor Privado Contratado	1.690.764	40,38	191,20	-
	Setor Privado	288.456	6,89	-23,95	-
2012	População	193.946.886	-	0,81	1,88
	Total de doações	3.637.775	100,00	-13,13	-
	Setor Público	2.234.783	61,43	1,20	-
	Setor Privado Contratado	1.152.983	31,69	-31,81	-
	Setor Privado	250.009	6,87	-13,33	-
2013	População	201.032.714	-	3,65	1,78
	Total de doações	3.586.523	100,00	-1,41	-
	Setor Público	2.273.192	63,38	1,72	-
	Setor Privado Contratado	1.093.812	30,50	-5,13	-
	Setor Privado	219.519	6,12	-12,20	-
2014	População	202.768.562	-	0,86	1,85
	Total de doações	3.748.969	100,00	4,53	-
	Setor Público	2.364.307	63,07	4,01	-
	Setor Privado Contratado	1.044.901	27,87	-4,47	-
	Setor Privado	339.761	9,06	54,78	-
2015	População	204.450.649	-	0,83	1,82
	Total de doações	3.720.867	100,00	-0,75	-
	Setor Público	2.192.514	58,48	-7,27	-
	Setor Privado Contratado	1.243.861	33,18	19,04	-
	Setor Privado	284.492	7,59	-16,27	-

Fonte: ^{10,11,13-20}.

Como há uma grande variação ano a ano, para verificar o real crescimento durante o período determinado, pode-se utilizar a taxa acumulada de crescimento anual (CAGR) de doações de sangue no Brasil, que é uma taxa de crescimento geométrico médio sobre um determinado período.

O cálculo dá-se de acordo com a equação abaixo:

$$CAGR = ((valor\ final \div\ valor\ inicial)^{1/(número\ de\ anos)} - 1$$

Fórmula 1 - Taxa acumulada de crescimento anual (CAGR).

Assim, para o período observado, há um CAGR total de -0,58% para as doações de sangue observadas, sendo que o setor privado contratado foi o maior contribuinte com crescimento de 1,64%. Constata-se, portanto, que mesmo com o crescimento populacional do Brasil, há uma redução das coletas de sangue em nosso país (Tabela 2). O setor privado teve uma redução no período analisado de -7,45%, evidenciando a forte centralização das doações de sangue no setor público e um decréscimo de coletas no setor privado.

Tabela 2 - Cálculo do CAGR para as doações de sangue (2007-2015) por natureza de instituição.

	CAGR (%)
Total doações	-0,58
Doações Setor Público	-0,48
Doações Setor Privado Contratado	1,64
Doações Setor Privado	-7,45

As taxas de doação geral para o país, mencionadas anteriormente, podem ser melhor estudadas quando se observa a produção hemoterápica por macrorregião brasileira (Tabela 3). Taxas muito discrepantes são visualizadas dentro de cada uma delas, indo de 1,40%, na região Norte em 2015 (CAGR +1,16%), para 2,66%, na região Centro-Oeste (CAGR -2,44%) no mesmo ano. Em relação ao CAGR para o período, o maior contribuinte para o resultado negativo do decréscimo das doações de sangue é a região Centro-Oeste (-2,44%), seguido do Sudeste (-0,97%) e região Sul (-0,82%). Evidências como estas demonstram a desigualdade de nosso país, também em relação à captação de sangue, sugerindo a necessidade de ações diferentes para cada macrorregião ou Estado da nação.

Tabela 3 - Produção hemoterápica no Brasil, segundo a macrorregião (2007-2015).

		Norte	Nordeste	Centro Oeste	Sudeste	Sul
2007	Doações	222.571	835.924	500.481	1.608.232	731.190
	Crescimento (%)	-	-	-	-	-
	População	14.623.316	51.534.406	13.222.854	77.873.120	26.733.595
	Taxa de doação (%)	1,52	1,62	3,78	2,07	2,74
2008	Doações	217.250	757.808	318.022	1.525.736	736.668
	Crescimento (%)	-2,39	-9,34	-36,46	-5,13	0,75
	População	15.142.684	53.088.499	13.695.944	80.187.717	27.497.970
	Taxa de doação (%)	1,43	1,43	2,32	1,90	2,68
2009	Doações	216.930	886.004	386.795	1.710.019	665.899
	Crescimento (%)	-0,15	16,92	21,63	12,08	-9,61
	População	15.359.608	53.591.197	13.895.375	80.915.332	27.719.118
	Taxa de doação (%)	1,41	1,65	2,78	2,11	2,40
2010	Doações	199.979	852.233	345.455	2.001.541	894.898
	Crescimento (%)	-7,81	-3,81	-10,69	17,05	34,39
	População	15.864.454	53.081.950	14.058.094	80.364.410	27.386.891
	Taxa de doação (%)	1,26	1,61	2,46	2,49	3,27
2011	Doações	431.825	980.517	375.502	2.058.755	604.869
	Crescimento (%)	115,94	15,05	8,70	2,86	-32,41
	População	16.095.187	53.501.859	14.244.192	80.975.616	27.562.433
	Taxa de doação (%)	2,68	1,83	2,64	2,54	2,19
2012	Doações	237.705	839.911	396.460	1.458.987	704.712
	Crescimento (%)	-44,95	-14,34	5,58	-29,13	16,51
	População	16.318.163	53.907.144	14.423.952	81.565.983	27.731.644
	Taxa de doação (%)	1,46	1,56	2,75	1,79	2,54
2013	Doações	245.782	869.439	382.939	1.431.673	656.690
	Crescimento (%)	3,40	3,52	-3,41	-1,87	-6,81
	População	16.983.484	55.794.707	14.993.191	84.465.570	28.795.762
	Taxa de doação (%)	1,45	1,56	2,55	1,69	2,28
2014	Doações	240.534	904.725	429.747	1.465.902	708.061
	Crescimento (%)	-2,14	4,06	12,22	2,39	7,82
	População	17.231.027	56.186.190	15.219.608	85.115.623	29.016.114
	Taxa de doação (%)	1,40	1,61	2,82	1,72	2,44
2015	Doações	244.032	894.097	410.879	1.487.296	684.563
	Crescimento (%)	1,45	-1,17	-4,39	1,46	-3,32
	População	17.472.636	56.560.081	15.442.232	85.745.520	29.230.180
	Taxa de doação (%)	1,40	1,58	2,66	1,73	2,34
CAGR (%)		1,16	0,84	-2,44	-0,97	-0,82

Fonte: 10,11,13-20.

Em relação à produção hemoterápica, os serviços de hemoterapia públicos são responsáveis por 58,48% da coleta de sangue no território nacional, seguidos dos serviços credenciados ao SUS, que respondem a 33,18%, e dos serviços exclusivamente privados, com 7,9% (Tabela 1). Assim, mais de 90% de todos os procedimentos de coleta de sangue realizados no Brasil aconteceram no SUS. A região Norte mantém a mesma característica de 2013, mantendo dados do setor exclusivamente privado apenas no Estado do Pará, sendo a Hemorrede pública responsável por praticamente todos os procedimentos de coleta de sangue realizados nos seus estados.

O Caderno de informação - Sangue e Hemoderivados iniciou, desde o ano de 2010¹⁶, a avaliação do perfil dos doadores de sangue no Brasil, em relação à motivação da doação, tipo e gênero do doador, além de sua faixa etária (Tabela 4).

Após a construção da tabela com as diferentes edições da publicação, pode-se verificar que na região Nordeste há quase metade das doações de reposição, cujos doadores em sua maioria, apresentam maiores prevalências de marcadores para doenças infecciosas, aumentando a porcentagem de unidades de sangue descartadas, e também o risco de uma doação em período de janela imunológica²¹. Há uma tendência de substituição deste tipo de doação pela espontânea, porém muito discreta ao verificar os diferentes anos. A região Centro-Oeste mostra-se como a que mais apresenta doadores espontâneos durante todo o período, chegando a 83% do total de seus doadores em 2012. A análise de 2015 mostra que já há em todas as regiões uma maior porcentagem de DR, menor valor encontrado na região Nordeste com 59%. Estes números sugerem mais fidelização dos doadores, o que é benéfico para evitar o descarte de doações inaptas. Em todas as regiões, o maior número de inaptos estava no grupo de DP¹⁰.

Ainda em relação ao tipo de doador, a publicação não distingue se estes são de repetição ou esporádico, como a própria portaria atual os classifica, sendo que há clara fidelização muito maior do DR em comparação ao outro. Um melhor detalhamento destes dados poderia fornecer informações mais assertivas para tomadas de ação, que visem um menor descarte de sangue coletado e ampliação da segurança do sangue com a redução da inaptidão dos doadores.

Por meio dos dados da Tabela 4, verifica-se, por último, maior equiparação entre os doadores do sexo feminino e masculino com o passar dos anos, além de maior percentual de doadores acima de 29 anos, explicado, possivelmente, pelo envelhecimento da população brasileira.

Tabela 4 - Perfil dos doadores de sangue no Brasil (2010-2014)^{10,16-20}.

		Norte	Nordeste	Centro-Oeste	Sudeste	Sul
2010	Motivação da Doação					
	Espontânea	60%	47%	80%	74%	72%
	Reposição	40%	53%	20%	26%	28%
	Autóloga	0%	0%	0%	0%	0%
	Tipo de Doador					
	1. Vez	31%	38%	36%	34%	44%
	Retorno	69%	62%	64%	66%	56%
	Gênero do doador					
	Masculino	70%	71%	64%	63%	59%
	Feminino	30%	29%	36%	37%	41%
	Faixa etária					
	18 a 29 anos	47%	45%	48%	39%	41%
	> 29 anos	53%	55%	52%	61%	59%
2011	Motivação da Doação					
	Espontânea	60%	47%	80%	74%	72%
	Reposição	40%	53%	20%	26%	28%
	Autóloga	0%	0%	0%	0%	0%
	Tipo de Doador					
	1. Vez	31%	38%	36%	34%	44%
	Retorno	69%	62%	64%	66%	56%
	Gênero do doador					
	Masculino	70%	71%	64%	63%	59%
	Feminino	30%	29%	36%	37%	41%
	Faixa etária					
	18 a 29 anos	47%	45%	48%	39%	41%
	> 29 anos	53%	55%	52%	61%	59%
2012*	Motivação da Doação					
	Espontânea	79%	42%	83%	74%	
	Reposição	21%	58%	17%	26%	
	Autóloga					
	Tipo de Doador					
	1. Vez	35%	40%	29%	39%	
	Retorno	65%	60%	71%	61%	
	Gênero do doador					
	Masculino	79%	72%	63%	62%	
	Feminino	21%	28%	37%	38%	
	Faixa etária					
	18 a 29 anos	53%	42%	44%	38%	
	> 29 anos	47%	58%	56%	62%	
2013	Motivação da Doação					
	Espontânea	60%	49%	81%	66%	73%
	Reposição	40%	51%	19%	34%	27%
	Autóloga	0%	0%	0%	0%	0%
	Tipo de Doador					
	1. Vez	36%	40%	38%	37%	42%
	Retorno	64%	60%	62%	63%	58%
	Gênero do doador					
	Masculino	67%	67%	61%	62%	56%
	Feminino	33%	33%	39%	38%	44%
	Faixa etária					
	18 a 29 anos	46%	43%	45%	38%	39%
	> 29 anos	54%	57%	55%	62%	61%
2014	Motivação da Doação					
	Espontânea	57%	49%	79%	68%	72%
	Reposição	43%	51%	21%	32%	28%
	Autóloga	0%	0%	0%	0%	0%
	Tipo de Doador					
	1. Vez	35%	42%	38%	35%	41%
	Retorno	65%	58%	62%	65%	59%
	Gênero do doador					
	Masculino	65%	65%	60%	60%	55%
	Feminino	35%	35%	40%	40%	45%
	Faixa etária					
	18 a 29 anos	44%	43%	41%	38%	42%
	> 29 anos	56%	57%	59%	62%	58%
2015	Motivação da Doação					
	Espontânea	56%	50%	80%	67%	76%
	Reposição	44%	50%	20%	33%	24%
	Autóloga	0%	0%	0%	0%	0%
	Tipo de Doador					
	1. Vez	37%	41%	40%	34%	38%
	Retorno	63%	59%	60%	66%	62%
	Gênero do doador					
	Masculino	64%	64%	58%	58%	54%
	Feminino	36%	36%	42%	42%	46%
	Faixa etária					
	18 a 29 anos	43%	43%	43%	38%	43%
	> 29 anos	57%	57%	57%	62%	57%

Nota: *O Estado do Espírito Santo não informou os dados do tipo de doador em 2012 e não houve publicação dos dados da Região Sul neste mesmo ano.

Uma publicação de 2010²¹ complementa estas informações por meio de um estudo inédito ao avaliar, entre 2007 e 2008, o perfil dos doadores de sangue no Brasil. Foram avaliadas 615.379 doações de 410.423 DS de três HCs: Fundação Pró-Sangue de São Paulo (FPS), Hemocentro de Pernambuco (FH-PE) e Hemocentro de Minas Gerais (FH-MG). A média de doações/ano por doador foi de 1,48 na FPS, 1,58 no FH-PE e 1,42 no FH-MG no período dos dois anos.

De acordo com o estudo, o número de doadores do sexo masculino foi maior do que o dobro dos doadores do sexo feminino. Entretanto, diferenças regionais também foram identificadas aqui: Recife apresenta a menor porcentagem de doadores femininos (20,0%), enquanto Belo Horizonte (38,2%) e São Paulo (39,8%) tinham porcentagens similares. Os dados para a motivação da doação foram próximos aos apresentados pelos cadernos de informação - Sangue e Hemoderivados do MS (61,0% espontâneos *versus* 39,0% de reposição).

Quando o gênero foi cruzado com o tipo do doador, foi observado que a proporção de doadores do sexo feminino era maior entre os doadores de primeira vez (39,6%) se comparado aos de retorno (28,8%) e em relação a idade - os doadores de primeira vez eram mais jovens do que os de retorno.

Em relação ao número de transfusões no Brasil, estas apresentam uma redução (-2,07%) em todas as regiões no período analisado (Tabela 5). A região que apresentou o maior desvio foi a região Centro-Oeste (-6,51%), seguida da região Sul (-2,00%).

Tabela 5 - Histórico do quantitativo e CAGR de transfusões de sangue no Brasil por regiões geográficas (2007-2015).

Ano	Norte	Nordeste	Centro Oeste	Sudeste	Sul	Brasil
2007	165.568	848.800	514.663	1.622.494	850.892	4.002.417
2008	146.330	751.405	258.516	1.414.696	743.112	3.314.059
2009	155.511	891.353	324.729	1.538.535	706.157	3.616.285
2010	172.680	635.535	292.740	1.514.687	722.476	3.338.118
2011	131.704	481.375	258.213	1.395.960	712.561	2.979.813
2012	135.202	547.510	275.724	1.396.025	773.496	3.127.957
2013	148.033	562.545	237.708	1.430.938	702.356	3.081.580
2014	160.342	622.846	297.177	1.438.405	775.164	3.293.934
2015	159.576	735.190	295.184	1.471.544	724.157	3.385.651
CAGR (%)	-0,46	-1,78	-6,71	-1,21	-2,00	-2,07

Fonte: 10,13-20;

Hipóteses como um uso mais racional e prescrição adequada do sangue e seus subprodutos, além de melhorias nas técnicas cirúrgicas e procedimentos que necessitavam de sangue, ou até a redução das doações de sangue, como já discutido, podem ser algumas das causas para esta redução de transfusões de sangue, mesmo com o aumento populacional e envelhecimento da população brasileira.

Na Tabela 6, pode-se verificar que os três principais produtos hemoterápicos transfundidos no Brasil, independente do tipo de serviço, em ordem decrescente, são: concentrado de hemácias, seguido do de plaquetas e plasma fresco.

Tabela 6 - Frequências e percentuais dos procedimentos de transfusão de sangue, ambulatorial e hospitalar por tipo de hemocomponente¹⁰.

	Privado		Público		Privado Contratado	
	N.	%	N.	%	N.	%
Concentrados de hemácias	251.314	44,49%	749.652	62,40%	919.196	56,76%
Concentrado de plaquetas	157.117	27,81%	204.466	17,02%	310.751	19,19%
Plasma fresco	68.953	12,21%	159.264	13,26%	195.250	12,06%
Sangue / Componentes irradiados	50.111	8,87%	33988	2,83%	90.027	5,56%
Crioprecipitado	26.419	4,68%	27.720	2,31%	46.574	2,88%
Plaquetas por Aférese	7.933	1,40%	10.960	0,91%	29.914	1,85%
Plasma isento de crioprecipitado	2.834	0,50%	2966	0,25%	2.385	0,15%
Unidade de sangue total	179	0,03%	12238	1,02%	24.022	1,48%
Concentrado de granulócitos	41	0,01%	151	0,01%	1.226	0,08%
TOTAL	564.901		1.201.405		1.619.345	

Há certas diferenças entre os percentuais dos produtos em cada tipo de serviço, provavelmente, devido ao tipo de atendimento mais realizado e aos

diagnósticos mais característicos de cada um: causas externas, neoplasias, problemas circulatórios, entre outros.

1.5 A utilização do sangue no Brasil

Os Estados Unidos da América (EUA) oferecem, por meio de seu relatório bianual *The National Blood Collection and Utilization Survey*, financiado pelo U.S. Department of Health and Human Services e conduzido pela *American Association of Blood Banks* (AABB), uma análise da coleta e utilização do sangue e hemocomponentes, além de terapia celular em seu país. A partir da análise da última publicação²², a maior porcentagem de concentrados de hemácias utilizados foi atribuída à medicina e cirurgia geral (28,2%), ortopédica e cardíaca combinada (23,6%), seguido de oncologia (14,7%), UTI (11,1%) e traumas/prontos-socorros (9,1%). No caso das plaquetas, verificou-se a maior utilização em hematologia/oncologia (31,6%), medicina geral (14,9%) e cirurgias cardíacas (12,1%).

Estes valores estão de acordo com alguns dados brasileiros publicados, mesmo com a pouca documentação a respeito da utilização do sangue em nosso país. O entendimento sobre a utilização do sangue pode auxiliar na identificação de diferenças entre os países e talvez possam ser levantadas boas práticas baseadas no desfecho clínico de cada categoria definida de pacientes. Gonzalez *et al.*²³ descreveram os padrões de utilização do sangue e sobrevivência do RS, por meio de um estudo epidemiológico transversal retrospectivo em 2004 no Instituto Central do Hospital das Clínicas de São Paulo (HCSP). Dentre os principais diagnósticos que resultaram transfusão, têm-se: neoplasias (28%); doenças do aparelho digestório (15%) e circulatório (10%); envenenamento, causas externas e traumas (10%). Estes pacientes receberam 39.677 componentes durante as 10.527 transfusões, sendo

transfundidas 16.852 (42%) bolsas de eritrócitos, seguidas de 15.828 (40%) bolsas de plaquetas, 6.202 (16%) de plasma e 790 (2%) de crioprecipitados. Em relação à frequência de transfusões por ano, 54% dos receptores tiveram um episódio de transfusão, 20% tiveram dois e 22,5% tiveram de três a dez episódios de transfusão. Analisando todos estes dados em conjunto, os autores relatam que a média de números de componentes transfundidos foram três por internação e que a idade média dos receptores foi de 49 anos - mais precoce se comparado a países desenvolvidos, onde a média etária dos receptores é de sessenta a setenta anos.

Uma justificativa para as pequenas diferenças entre os dados brasileiros e os americanos talvez seja porque os dados foram provenientes somente do Instituto Central do HCSP, deixando de fora os Institutos do Coração, Trauma e Ortopedia, e o da Criança. Uma abordagem mais ampla da realidade brasileira poderia ser obtida com a inclusão de questionamentos sobre a utilização do sangue nas próximas edições do Caderno de informação: Sangue e hemoderivados. Estas informações poderiam ampliar o conhecimento da utilização do sangue no Brasil e auxiliar no desenvolvimento ainda maior das políticas públicas hemoterápicas nacionais.

Outro estudo brasileiro²⁴ mencionou que o avanço da cirurgia e técnicas de anestesia levaram ao aumento nas intervenções, entre elas, a necessidade de transfusões de sangue. O objetivo deste estudo foi determinar os sinais clínicos, laboratoriais e de monitoramento que levariam à recomendação de uma transfusão de sangue, evitando qualquer risco e uso desnecessário de recursos, assim como o atraso no início da hemoterapia, levando a hipóxia tecidual e suas complicações. O governo brasileiro, tendo em vista a necessidade desta uniformização de informações, publicou o guia para o uso de hemocomponentes²⁵, o qual tem o propósito de colaborar para o aumento da segurança transfusional por meio do uso

mais qualificado dos hemocomponentes, minimizando os efeitos inerentes da sua utilização.

Além do avanço da medicina, a importância do sangue é única em cada país e é reflexo da necessidade, cultura, protocolos de tratamento, além de sua disponibilidade. Por meio de relatórios dos Sistemas de Informações Hospitalares (SIH) e de mortalidade (SIM), baseado nas condições socioeconômicas de cada país, é possível ter uma visão das maiores causas de internações e mortes e inferir a necessidade do sangue.

Há uma transição epidemiológica e demográfica ocorrendo de forma acelerada no Brasil com redução das mortes por doenças infecciosas e parasitárias e aumento das doenças crônicas, que já representam 70% do total de mortes no país²⁶. Atualmente, no Brasil, as causas externas (acidentes de transporte, queimaduras, quedas, afogamentos e envenenamentos) representam a terceira causa mais frequente de morte, ou seja, 18% desse total, ficando atrás apenas de doenças do aparelho circulatório e neoplasias. No entanto, essa posição não se apresenta uniformemente distribuída: as causas externas foram a primeira mais frequente causa de morte nas regiões Norte e Nordeste. Os indivíduos mais vulneráveis à morte por essas causas são os homens, adultos jovens de 20 a 39 anos, principalmente quando se analisam os acidentes de transporte terrestre e as agressões (homicídios), além do incremento observado na mortalidade entre os motociclistas. No Brasil, a taxa de mortalidade específica por esse grupo de causas foi de 72,4 óbitos por 100 mil habitantes, variando de 24,1 óbitos por 100 mil mulheres a 122,5 óbitos por 100 mil homens.

O acesso a um sangue seguro no menor tempo possível é uma medida que pode salvar vidas em muitas destas condições clínicas, além de prevenir a piora dos

casos de base, que pode ser responsável pela superior taxa de mortalidade do grupo de pacientes transfundidos (24%) *versus* não transfundidos (4%) – no primeiro grupo, estão os casos mais graves.

Além desta crescente demanda de sangue no Brasil pelas necessidades citadas anteriormente, há um projeto em andamento para a construção da Empresa Brasileira de Hemoderivados e Biotecnologia (Hemobrás), estatal vinculada ao Ministério da Saúde que trabalha para tornar o Brasil autossuficiente no setor de derivados do sangue, por meio da produção de medicamentos essenciais à vida de pessoas com hemofilia, além de portadores de imunodeficiência genética, cirrose, câncer, síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) e queimados. A Hemobrás tem papel estratégico para o SUS e para o fortalecimento do Complexo Econômico Industrial da Saúde (CEIS) no país e conta com capital da União e do estado de Pernambuco (sócio minoritário).

A implantação de uma empresa de hemoderivados no Brasil está prevista na Lei nº 10.205, de 21 de março de 2001, que regulamenta o parágrafo 4º, do Artigo 199 da Constituição Federal, relativo à coleta, processamento, estocagem, distribuição e aplicação do sangue, seus componentes e derivados. Após autorização de sua criação em 2004 pela lei nº 10.972 de 02 de dezembro, seu estatuto foi aprovado pelo decreto do MS nº 5.402, de 28 de março de 2005.

A construção desta fábrica de hemoderivados, com sede em Brasília e filial no Recife, foi iniciada em 2010. A sua implantação no Nordeste é dentro de uma área de 48 mil metros quadrados no município de Goiana, Zona da Mata Norte de Pernambuco, a 63 quilômetros do Recife, e será uma das âncoras do Polo Farmacoquímico de Pernambuco, cuja área de 345 hectares pode abrigar 36 indústrias²⁷.

Inicialmente orçada em R\$ 540 milhões²⁸, cujo valor investido já chega a R\$ 855 milhões²⁹, segundo o último relatório de gestão, a fábrica será a maior da América Latina e terá capacidade para processar, anualmente, 500 mil litros de plasma, matéria-prima dos hemoderivados. Deve iniciar sua produção em 2018, elaborando os seguintes medicamentos: albumina, utilizada em pacientes queimados ou com cirrose e em cirurgias de grande porte; imunoglobulina, que fornece anticorpos para pessoas com organismo sem defesa imunológica; fatores de coagulação VIII e IX, complexo protrombínico; e fator de Von Willebrand, destinado a pessoas com hemofilia²⁷.

Hoje, o Brasil investe cerca de R\$ 800 milhões pelo SUS e sistema privado de saúde para comprar esses remédios no exterior, já que o Brasil não possui indústrias com capacidade para fabricá-los. O contrato atual de serviços é com uma empresa francesa, *Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies S.A. (LFB)*, onde, aproximadamente, 180 mil litros de plasma brasileiro/ano são triados por testes de detecção de ácidos nucleicos (NAT) para atestar a sua qualidade e, então, utilizados para a produção de hemoderivados.

A LFB irá realizar transferência de tecnologia para a Hemobrás, cuja produção será baseada na tecnologia de COHN, gerando uma economia nacional de aproximadamente R\$ 214 milhões²⁹.

Em paralelo ao desenvolvimento da Hemobrás, o Governo do Estado de São Paulo, por meio de José Serra, na época governador do Estado, iniciou a construção de outra fábrica de hemoderivados dentro do Instituto Butantã. Ao contrário da Hemobrás, esta outra fábrica irá utilizar cromatografia na produção dos hemoderivados, chegando a uma capacidade máxima de processamento de 150 mil litros de plasma/ano. Ainda está prevista a produção dos fatores principais do plasma:

Imunoglobulina G (IgG), Albumina e fatores de coagulação (Fator VIII e Fator IX). A construção da unidade que já está em andamento terá 10 mil metros quadrados localizados dentro do instituto paulista com o investimento de R\$ 195 milhões em toda a obra e na aquisição dos equipamentos³⁰. Inicialmente, a data prevista de inauguração da fábrica era 2014, porém, em 2017, foram feitas audiência e consulta pública com o objetivo de atualização do cenário atual da obra, obtenção de sugestões e finalização da mesma por meio de um projeto a ser desenvolvido ^{31,32}.

Todas as empresas de hemoderivados, incluindo a HEMOBRÁS e a fábrica do Butantã, precisarão de plasma para o fracionamento e obtenção de hemoderivados, que deve seguir normas estritas de controle de qualidade. De acordo com a *International Plasma Fractionation Association* (IPFA), da qual a HEMOBRÁS é membro³³, o plasma para o fracionamento deve ser submetido a testes sorológicos aprovados para o antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBsAg), o anticorpo contra o vírus da Imunodeficiência Humana (anti-HIV) e anticorpo contra o HCV (anti-HCV) assim, como moleculares qualitativos para o vírus da hepatite C (HCV), o vírus da hepatite B (HBV), o vírus da imunodeficiência humana (HIV), o vírus da hepatite A (HAV) e quantitativo para parvovírus B19. Outros testes como o anticorpo contra o capsídeo do HBV (Anti-HBc), anticorpo contra o vírus T-linfotrófico humano tipo 1 e tipo 2 (Anti-HTLV 1 e 2), NAT para Vírus do Oeste do Nilo (WNV) ou Vírus da hepatite E (HEV) ou testes para Chagas, malária ou sífilis não são obrigatórios, mas podem ser incluídos de acordo com a epidemiologia local de cada país. Assim, a necessidade de realizar estes testes moleculares no plasma obtido através de doação e o aumento da segurança do sangue transfundido no Brasil gerou o início da discussão sobre a obrigatoriedade do NAT para HIV, HCV e HBV na triagem de todo sangue doado no Brasil pela portaria nº 262 de 05 de fevereiro de 2002.

Porém, somente em 2005, a Hemobrás assinou um acordo de cooperação com a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) e o MS para a implantação e implementação de atividades conjuntas de desenvolvimento tecnológico e produção de reagentes para diagnóstico laboratorial fundamentais para garantir a triagem e controle de qualidade de sangue e hemoderivados no Brasil³⁴, entre eles o NAT para HIV, HCV e HBV.

O artigo menciona, ainda, que esta iniciativa foi tomada, porque, em 2002, havia falta de condições de mercado que pudessem atender a tal demanda, inexistência de fornecedores com produto registrado no Brasil e preços internacionais proibitivos. Este acordo levou ao desenvolvimento do Teste NAT Nacional (KIT NAT HIV/HCV/HBV BIO-MANGUINHOS), que será explicado nos capítulos 4 e 5 desta tese.

Assim, a utilização de sangue e plasma no Brasil é ampla, seja na utilização em agências transfusionais, pelos subprodutos mais simples de serem fracionados como hemácias e plasma fresco, até para a produção de imunoglobulinas e fatores de coagulação em fábricas de plasma, como a HEMOBRÁS e a fábrica do instituto Butantã.

2 REAÇÕES TRANSFUSIONAIS

2 REAÇÕES TRANSFUSIONAIS

Como todo procedimento terapêutico, há diversas reações decorrentes da transfusão³. Inicialmente, com a descoberta dos grupos sanguíneos, seguido do melhor conhecimento da biologia do sangue e seus componentes, foi possível administrar o sangue compatível a cada pessoa e mais tarde somente a fração do sangue necessária: plasma, eritrócitos ou plaquetas, ao invés da transfusão de sangue total, que hoje é utilizado por menos de 1,5% de todas as transfusões realizadas no Brasil (Tabela 6).

Estas abordagens, mais específicas e personalizadas, objetivam reduzir as possíveis reações transfusionais (RT). Porém, mesmo com o avanço da imunohematologia e o fracionamento, outras reações começaram a ser investigadas. Contaminações do sangue por vírus, bactérias e parasitas³⁵ começaram a ter um elevado grau de importância, já que a transfusão de um sangue contaminado pode transmitir doenças e ser fatal, ao invés de salvar vidas³. Hoje em dia, com o desenvolvimento tecnológico, a hemoterapia, ou medicina transfusional, como também é conhecida, está bem avançada, principalmente em relação aos testes sorológicos (SR), que passaram a ser obrigatórios para os principais patógenos transmitidos pelo sangue³⁵, com o intuito de se chegar o mais próximo possível do “risco zero” transfusional.

Na última edição do relatório de hemovigilância³⁶, pode-se verificar que quase 35% de todas as notificações de RT ocorrem na clínica médica, seguidas em ordem decrescente, respectivamente, do ambulatório de transfusão, unidade de terapia

intensiva, emergência/pronto-socorro e clínica cirúrgica. Vê-se, portanto, que nos setores onde há a maior utilização do sangue há também a maior ocorrência de notificações de RT²³.

Em relação aos hemocomponentes associados às reações, o mesmo relatório confere os dados mostrados na Tabela 6, na qual os três produtos mais transfundidos: concentrado de hemácias, concentrado de plaquetas e plasma fresco congelado, correspondem respectivamente a 68,2; 23,1 e 6,2% das RTs, totalizando quase 98% de todos os casos notificados. Uma comparação com os dados do Reino Unido de 2016 mostra que estes mesmos três produtos, na mesma ordem decrescente de casos, foram responsáveis por cerca de 94% de todas as RTs³⁷, portanto, com valores muito próximos aos nacionais.

Além da avaliação do departamento hospitalar, onde ocorre a maior parte das RTs e o produto hemoterápico responsável por elas, é também importante avaliar o tipo da reação transfusional, para uma efetiva e específica tomada de ação com o objetivo de reduzi-la. Neste trabalho, as RTs foram divididas em não infecciosas e infecciosas.

2.1 Reações Não Infecciosas

Uma das mais importantes RTs não infecciosas são as reações hemolíticas que, em sua maioria, envolvem a administração incorreta de componentes sanguíneos, devido à incompatibilidade do sistema ABO do DS com o RS. Alergias, urticária, febre e dispnéia compreendem a maior parte das reações não hemolíticas, e neste grupo encontram-se, também, o edema pulmonar não cardiogênico (TRALI) e as manifestações da doença do enxerto contra o hospedeiro associada à transfusão (DEH-AT)^{38,39}.

O TRALI é uma grave síndrome clínica que envolve dificuldade de respiração, hipóxia, edema pulmonar não cardiogênico e está associada com a resposta imunológica do RS, HLA (antígenos leucocitários humanos) e antígenos neutrofílicos³⁸. Atualmente, o TRALI é reportado para o *Food and Drug Administration* (FDA) como o maior causa de morbidade e mortalidade oriunda de transfusão nos Estados Unidos⁴⁰.

Em relação à DEH-AT, quando acomete o RS, esta é em sua maioria fatal com um curso muito rápido e fulminante, pois o mecanismo desta reação dá-se através da ativação dos linfócitos do DS contra o HLA do RS. Uma forma de diminuição deste problema é a irradiação do sangue antes de ser transfundido com a finalidade de se eliminar os leucócitos do DS, evitando-se assim esta reação transfusional^{38,39}.

No Brasil, de 2007 a 2014, as reações febris não hemolíticas apresentaram as taxas médias mais prevalentes (49%), seguidas das reações alérgicas (37%). Para o mesmo período, o TRALI apresentou uma taxa média de 0,8% e não houve qualquer relato sobre a DEH-AT³⁶. Para o ano de 2016, o Reino Unido não apresentou nenhum caso de DEH-AT ou TRALI³⁷. Outro ponto que chama a atenção em especial, devido à enorme diferença, é em relação às reações hemolíticas (tardias e agudas). O relatório da ANVISA menciona que estas são responsáveis por 1,4% do total, enquanto o relatório do Reino Unido as classifica em 16%. Estas variações podem ser devido às diferenças de classificação das reações ou até mesmo dificuldades em classificá-las pelo corpo clínico, as quais poderiam ser melhor analisadas em futuros relatórios da ANVISA.

2.2 Reações Infecciosas

Além das reações não infecciosas, há as reações advindas de infecções virais com tendência a serem assintomáticas, como as por HTLV 1 e 2, HBV, HCV e HIV, além de infecções bacterianas, normalmente imediatas, e por protozoários^{41,42}. Todos estes organismos, chamados de criptogênicos, induzem pequenos sintomas inicialmente e são incluídos nas categorias de causadores de infecções transmitidas por transfusão (TTI).

Infecções bacterianas, atualmente, são as maiores causadoras de RTs infecciosas, principalmente através das plaquetas, devido ao seu armazenamento em temperatura ambiente, favorecendo o crescimento bacteriano. Com o intuito de reduzir este tipo de contaminação, alguns países introduziram métodos para detectar a contaminação bacteriana em plaquetas. Entretanto, mesmo após esta estratégia, casos fatais de sépsis são reportados, uma vez que os eritrócitos não são triados para bactérias, além dos métodos atuais de triagem a partir do crescimento bacteriano não apresentarem resultados totalmente satisfatórios³⁸. Dados brasileiros de 2014³⁶ mostram que a infecção bacteriana foi responsável por dezoito casos, correspondendo a 0,2% de todas as RTs.

Além das infecções transfusionais bacterianas que podem levar a sépsis, há o problema da contaminação do sangue pelo *Treponema pallidum*, agente causador da sífilis. O teste para esta bactéria foi um dos primeiros a ser adotado pelos bancos de sangue em quase todo o mundo para a triagem das doações de sangue³⁹. A soroprevalência deste marcador entre os doadores brasileiros em 2016 foi de quase 1,0%⁴³ e não foram verificadas grandes diferenças entre estes valores e das últimas edições da publicação^{44,45}. Ainda, a comparação da utilização de marcadores sorológicos *versus* moleculares, para esta bactéria, foi verificada⁴⁶ e a conclusão foi

que a triagem sorológica ainda tem um papel na prevenção da transmissão transfusional da sífilis, devido à boa correlação entre as diferentes metodologias. Não foi encontrado nenhum caso de sífilis transfusional publicado nos últimos quatro anos em pesquisas do Pubmed ou arquivos da ANVISA no Brasil.

Os vírus são outro possível causador de TTIs. O HBV, um vírus de DNA, é altamente contagioso através de transfusão de sangue, material perfurocortante, contato sexual e transmissão vertical⁴⁷. Cinco por cento dos adultos infectados tornam-se portadores crônicos, mas a taxa de cronicidade é muito maior em indivíduos imunossuprimidos e em recém-nascidos, casos em que até 95% podem cronicificar. O HBV foi o maior responsável por todas as infecções transmitidas por transfusão no Reino Unido até 2016 com 16% de todos os casos. Este é ainda o vírus que apresenta o maior risco residual de transmissão transfusional, se comparado com o HIV e HCV³⁷.

No Brasil, não há dados publicados muito expressivos sobre as infecções transfusionais ocasionadas pelo HBV, e as informações existentes são bem discrepantes, se compararmos aos dados publicados pelos boletins de hepatites virais do MS e aos relatórios de hemovigilância (Tabela 7). Ainda, no boletim de 2013, não foi informado o dado sobre a possível causa da infecção viral e não houve publicação até o ano de 2015, por isto estes dados não foram apresentados na tabela. Sabe-se, entretanto, que a soroprevalência para HBsAg e Anti-Hbc, entre os doadores de sangue em 2012, foi respectivamente de 0,20% e 1,29%⁴³.

Mesmo após a triagem pelo HBsAg, ainda havia 90% de casos de hepatites pós-transfusionais não causadas pelo HBV. A descoberta do causador das hepatites não-A/não-B se deu em 1989, e este novo vírus foi chamado de HCV. Mesmo não sendo relacionado exclusivamente à transfusão, pois é transmitido pela utilização de

materiais perfurocortantes e exposição parental, as infecções pelo HCV são uma das maiores causas de transplantes hepáticos atualmente⁴⁸ por estarem associadas à cirrose e câncer hepático. A soroprevalência atual para o Anti-HCV entre os doadores de sangue do Brasil é de 0,32%⁴³. Porém, este dado pode ser alterado nos próximos anos, devido às novas terapias contra a infecção pelo HCV recentemente incorporadas pelo SUS⁴⁹, que promovem uma taxa de resposta virêmica sustentável maior que 90%⁵⁰.

No início da década de 80, um novo patógeno, até então desconhecido como prejudicial ao ser humano, veio a público: o HIV. Os primeiros casos da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) foram descritos em 1981, porém somente dois anos mais tarde foi confirmada a infecção pelo HIV através de transfusão de sangue e os primeiros testes de triagem começaram a ser utilizados em 1985⁴⁸. Em 2016, a soroprevalência para este vírus entre a população de doadores brasileiros foi de 0,21%⁴³. Devido à magnitude dos casos de AIDS pela transmissão do HIV por transfusão, outros retrovírus já conhecidos começaram a ter destaque e, em 1988, foi decidida a utilização de testes sorológicos também para o HTLV 1 e 2. Este vírus está associado ao desenvolvimento de leucemia linfóide T aguda, linfoma e outras doenças neurológicas⁵¹⁻⁵³.

Outros vírus que não são triados normalmente na rotina de um banco de sangue e apresentam um ciclo de transmissão sanguíneo também foi verificado no Brasil. Silva *et al.*⁵⁴ relataram a TTI de dois RS pelo vírus da hepatite A, cuja infecção se dá normalmente por via fecal-oral. Nestes casos, a transmissão se deu através do sangue de um doador aparentemente saudável, e um dos RS apresentou hepatite fulminante por também ser portador do HCV.

Há uma grande diferença no comportamento das infecções virais por

transfusões entre os distintos países, como pode ser observado pelo relatório das transfusões de 2016 no Reino Unido³⁷. Infecções transfusionais ocasionadas por HIV, HBV e HCV já não são observadas neste país, respectivamente, desde 2012, 2002 e 1997. Entretanto, entre os anos de 2014 e 2016, foram identificadas, no Reino Unido, cinco bolsas infectadas por HEV, contaminando sete receptores de sangue. Este aumento de casos de investigação de HEV transfusional, somado a um estudo conduzido no país que identificou dezoito transmissões de 79 DS virêmicos, levou à testagem obrigatória para HEV no Reino Unido desde 2017³⁷.

Além de bactérias e vírus, o sangue destinado à doação pode, ainda, estar contaminado com parasitas, como *Plasmodium spp*, *Trypanosoma Cruzi*, *Babesia spp*, causadores, respectivamente, da malária, doença de chagas e babesiose⁴⁸.

Outros patógenos emergentes como o príon causador da encefalopatia espongiforme bovina⁵⁵, WNV⁵⁶, HEV^{57,58}, os vírus da dengue⁵⁹⁻⁶¹, chikungunya⁶²⁻⁶⁴, zika⁶⁴⁻⁶⁶ e outros arbovírus, especialmente na América Latina⁶⁷, começam a ganhar relevância mundial, evidenciando a flexibilidade necessária para uma rápida introdução de novos testes na hemoterapia para tentar prevenir novos casos de TTI.

Com o aumento crescente da lista de patógenos transmitidos pelo sangue, alguns autores⁶⁸ revisaram e priorizaram novos patógenos que podiam ameaçar a segurança transfusional. Os patógenos listados como de maior importância para os EUA eram a variante da doença de Creutzfeldt-Jakob, vírus da dengue, *Babesia spp*, *Plasmodium spp*, vírus Chikungunya, vírus da encefalite de St. Louis e *Leishmania spp*.

Em alguns casos especiais, como para pacientes imunocomprometidos ou oncológicos, recomenda-se além da triagem convencional, a inclusão de outros

alvos, como o parvovírus B19, citomegalovírus e HAV^{41,48}.

Para a extração e compilação de todos estes dados, desde 2008, a ANVISA, por meio da Unidade de Biovigilância e Hemovigilância – Ubhem/Nuwig, tem publicado anualmente o Boletim de Hemovigilância e o Relatório de Hemovigilância. Os dados para análise são extraídos do banco de dados do Notivisa, a partir das notificações de eventos adversos do uso de sangue e componentes do ano anterior à publicação e publicados no site da ANVISA. Um dos componentes básicos e mais importantes de um sistema de vigilância é a disseminação das informações após a coleta e análise dos dados, porém, desde 2015, não foram encontradas publicações atualizadas sobre o tema.

Além destes boletins e relatórios de hemovigilância, o MS, por meio de seu departamento de DST, Aids e Hepatites Virais, publica anualmente relatórios que apresentam o cenário epidemiológico dessas doenças e suas tendências de distribuição e impacto no país e nas regiões brasileiras. Os dados são elaborados a partir do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) e do SIM e representam a principal fonte de informação para a compreensão da epidemiologia das hepatites virais e AIDS no país. Estas publicações debatem, entre outros tópicos epidemiológicos, a provável fonte ou mecanismo de infecção das TTIs, objeto central deste trabalho.

Os valores para HIV transfusional não são muito claros, pois, até pouco tempo, a notificação de HIV não era compulsória e, sim, somente os casos de AIDS. Ao final de 2012, a proposta de mudar a estratégia de vigilância epidemiológica no Brasil com a inclusão da notificação do HIV com abordagem longitudinal foi debatida e recomendada por uma consulta nacional de especialistas brasileiros em epidemiologia, convocada pelo departamento de DST, Aids e Hepatites Virais.

No Brasil, a notificação dos casos de infecção pelo HIV atualmente está implantada em alguns estados e municípios, por meio de legislações estaduais/municipais. A partir da publicação da nova portaria ministerial em 2013, foi atualizada a lista completa de agravos de notificação compulsória, como casos de infecção pelo HIV. Essa lista, pela primeira vez, incluiu a notificação universal da “infecção pelo HIV”, além das categorias já sob notificação compulsória, a saber: “AIDS” (adultos e crianças), “HIV em gestantes” e “crianças expostas ao HIV”. Assim, somente nos próximos anos, será possível ter uma visão mais clara da prevalência e incidência do HIV em nosso país e seu impacto transfusional.

Observando a Tabela 7, é possível verificar que no Brasil houve um número considerável de infecções transfusionais por HBV, HCV e HIV no período 2007-2017. Foi escolhido o ano de 2007 como o inicial, pois relatórios anteriores a esta data não apresentavam dados segmentados que possibilitassem comparações e análises entre os diferentes relatórios. Além disso, somente após este ano, a ANVISA estabeleceu metodologia e critérios para o monitoramento das notificações de RT no sistema Notivisa.

Tabela 7 - Dados de Infecções Transfusionais por HBV, HCV e HIV no Brasil (2007-2017).

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	Total	CAGR*	Diferença entre o total de infecção transfusional de uma publicação e a última edição disponível, para o mesmo intervalo de tempo**.	Diferença entre os valores dos boletins das patologias e o relatório de hemovigilância do mesmo ano
Hepatite B Transfusional															
Boletim Hep. Virais 2010	291	315	308									914	2,9%	5%	-100%
Boletim Hep. Virais 2011	279	302	320	295								1196	1,9%	8%	-69%
Boletim Hep. Virais 2012	16	20	21	19	14							90	-3,3%	1778%	-78%
Boletim Hep. Virais 2016	291	321	346	339	393	351	331	314	268			2954	-1,0%	0%	-
Boletim Hep. Virais 2017	291	321	346	339	393	351	331	311	279	275		3237	-0,6%	-	-
Hepatite C Transfusional															
Boletim Hep. Virais 2010	1124	1388	1258									3910	3,0%	-75%	-100%
Boletim Hep. Virais 2011	1154	1405	1366	1271								5196	3,3%	-75%	-100%
Boletim Hep. Virais 2012	359	453	418	491	396							2117	2,5%	-20%	-69%
Boletim Hep. Virais 2016	1255	1485	1491	1630	1578	1571	1579	1324	1805			13718	4,6%	-78%	-
Boletim Hep. Virais 2017	291	321	346	339	393	351	331	311	279	275		3237	-0,6%	-	-
HIV/AIDS Transfusional															
Boletim HIV/AIDS 2010	14	10	7	6								37	-24,0%	-65%	-50%
Boletim HIV/AIDS 2011	16	10	10	9	2							47	-40,5%	-68%	-87%
Boletim HIV/AIDS 2012	14	9	11	8	7	3						52	-26,5%	-69%	-59%
Boletim HIV/AIDS 2013	19	10	15	10	9	9	3					75	-26,5%	-73%	N/D***
Boletim HIV/AIDS 2014	16	9	11	7	7	8	5	2				65	-25,7%	-98%	-22%
Boletim HIV/AIDS 2015	13	9	13	7	8	8	4	6	1			69	-27,4%	-49%	-12%
Boletim HIV/AIDS 2016	2	5	3	2	2	1	4	6	7	5		37	10,7%	27%	-
Boletim HIV/AIDS 2017	2	5	4	2	2	1	4	7	8	12	4	51	22,0%	-	-
Doenças transmissíveis															
Relatório de Hemovigilância 2010	1	2	0									3	100,0%	467%	N/D****
Relatório de Hemovigilância 2011	2	4	0	0								6	100,0%	367%	N/D****
Relatório de Hemovigilância 2012	2	6	3	4	5							20	25,7%	90%	N/D****
Relatório de Hemovigilância 2014	3	6	2	10	8	16	4					49	4,9%	23%	N/D****
Boletim de Hemovigilância n. 07 - 2015	3	10	4	11	10	18	4	0				60	4,9%	-	N/D****

Fonte: 5,69,78-85,70-77.

*O CAGR foi calculado para valores da mesma edição, considerando o primeiro e o último valor de um mesmo ano de publicação, quando os valores diferentes de zero;

** Para as hepatites B e C transfusionais e doenças transmissíveis foi utilizado o período 2007-2016, para HIV/AIDS Transfusional foi utilizado o período 2007-2017;

*** Diferença não foi calculada, pois em 2013 não houve publicação de relatório de hemovigilância;

**** Dados não calculados, pois os relatórios de hemovigilância eram justamente os comparadores.

Todas as edições dos boletins de hepatites virais apresentam um aumento do número de casos ano a ano para a transmissão transfusional de HCV, com exceção da edição do ano de 2017⁸⁵, que, por apresentar valores iguais para HBV, deve se tratar de um erro de digitação. Para o HBV, os três últimos relatórios mostram uma tendência de queda dos casos de hepatite B transfusional para o período acumulado^{71,83,85}.

No caso de HIV/AIDS transfusional, a maioria dos boletins mostra uma queda nos casos para os períodos acumulados, com exceção dos anos de 2016⁸² e 2017⁸⁴, que apresentam, respectivamente, um CAGR de 10,7% e 22,0%.

Além das altas quantidades de infecções transfusionais, principalmente das

mencionadas pelos Boletins de Hepatites Virais, é possível verificar uma discrepância evidente entre os valores publicados de uma publicação ano após ano. Ao compararmos as infecções transfusionais entre o boletim de hepatites virais de 2012⁷¹ e o do ano de 2017⁸⁵ para o mesmo período de 2007 a 2011, vemos uma diferença de 1.778% para HBV e de -20,0% para HCV. No caso de HIV transfusional, estes valores chegam a variar entre -73,0% a +27,0% entre uma publicação e outra para um mesmo período.

Estes dados são ainda mais discrepantes, quando se comparam os valores publicados nos boletins do departamento de DST, Aids e Hepatites Virais (Hepatite B, C e HIV transfusional) com os resultados dos boletins de hemovigilância (doença transmissível). Primeiramente, porque, nos boletins de hemovigilância, não se distinguem os casos de infecção transfusional segundo o tipo de vírus e os valores chegam a ser diferentes em até 100%, como no ano de 2010^{69,72}.

Uma suposição para a grande diferença entre os valores seria a dificuldade de se classificar corretamente a provável fonte/mecanismo de TTI nos boletins do departamento de DST, Aids e Hepatites Virais; por isso, talvez os boletins de hepatites virais deixaram de classificar a fonte de transmissão em 2012 e retomaram em 2016. A investigação de um caso suspeito de transmissão de doença infecciosa por transfusão sanguínea é um trabalho complexo e demorado, especialmente quando sua detecção ocorre muito tempo após a transfusão, como nos casos das hepatites virais, cujos sintomas podem apresentar-se, somente, muitos anos após a infecção.

Ainda, para o fechamento deste processo, é necessária a colaboração de diversas instituições envolvidas no sistema de hemovigilância, especialmente, do serviço onde ocorreu a transfusão, do serviço de hemoterapia produtor, da vigilância

epidemiológica e da vigilância sanitária. Em muitos casos, a investigação não é concluída devido à fragilidade da rastreabilidade, à ausência de registros da transfusão ou à dificuldade de localização/comparecimento do doador do hemocomponente associado à TTI.

Esses dados indicam a necessidade de fortalecer o trabalho integrado e a comunicação efetiva entre os órgãos de vigilância epidemiológica e sanitária para garantir a condução de investigação adequada dos casos notificados em ambos os sistemas, seguindo algoritmos padronizados. Além disso, é importante melhorar a rastreabilidade e o fluxo de informação entre todos os atores responsáveis por ações de hemovigilância, para uma ação corretiva e efetiva pelos gestores do sangue no Brasil.

Uma tese publicada em 2017⁸⁶ avaliou a implantação do sistema de hemovigilância no estado de São Paulo, onde funciona um subsistema do Sistema Nacional de Hemovigilância (SNH), que colaborou com 41% do total de RTs notificadas no período de 2008 a 2015. Para o período, foram realizadas 12.182.981 transfusões e notificadas 23.942 RT por 353 serviços de saúde, porém, ao se analisar as RTs definidas como eventos sentinela (contaminação bacteriana (CB), doença/infecção por transfusão de sangue (DT), reação hemolítica aguda imunológica (RHAI) e TRALI e os óbitos supostamente causados pela transfusão), a oportunidade e a qualidade dos dados foram consideradas insatisfatórias. O estudo finaliza mencionando que há falta de integração com outros sistemas de saúde afins, sugerindo a subnotificação de doenças transmitidas pelo sangue no SNH de São Paulo, como as hepatites B e C.

Ao comparar o último relatório de hemovigilância no Brasil⁵, verifica-se que no ano de 2014 foram identificadas 11.247 RTs. Levando em conta que o Brasil

realizou em 2015 aproximadamente 3,4 milhões¹⁰, seria esperado, por volta de 10.200 RT/ano, se comparado ao cenário do sistema de hemovigilância da França que estimava no início da década de 1990, três RTs para cada mil transfusões. Assim, os valores estão muito próximos do esperado teoricamente.

Mesmo com todas as dificuldades em entender a realidade das TTIs, não se pode negligenciar que elas geram um custo adicional para o sistema de saúde com diagnóstico, tratamento, transplantes, além de infecção ao paciente e sua redução da qualidade ou expectativa de vida, cujas consequências serão somadas à doença de base que levou à necessidade da transfusão de sangue, podendo agravar o caso como um todo.

3 TRIAGEM DOS DOADORES

3 TRIAGEM DE DOADORES

Com o objetivo de reduzir as RTs, como as exemplificadas anteriormente, é realizada uma extensa e sistemática triagem dos DS, que se inicia por uma entrevista, cujo objetivo, entre outros, é identificar se uma pessoa é elegível a doar sangue - assim, reduzir o número de doações possivelmente contaminadas que deveriam ser identificadas pelos testes laboratoriais. A entrevista reduz o potencial impacto de resultados falso-negativos ou erros técnicos⁸⁷. Embora a entrevista com o doador tenha limitações, a sua eficácia é defendida por observações da prevalência de cinco a dez vezes mais baixa de infecções pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou hepatite viral entre os doadores de sangue, se comparada à população em geral⁸⁸.

A melhoria no processo do questionário de triagem envolve a realização de perguntas mais assertivas, além de um método efetivo de administrá-las, de preferência informatizado, e com a privacidade do DS, resultando em uma triagem rápida, simples e objetiva⁸⁹.

Diversos estudos já abordaram a importância da etapa da entrevista seja para avaliar o número de parceiros sexuais nos últimos doze meses dos DS⁹⁰, mostrando que o número de parceiros heterossexuais estava diretamente associado com a maior positividade para o HIV e outros marcadores de infecção transmitidos sexualmente, ou para comparar a entrevista presencial seguida de entrevistas estruturadas e assessoradas por computadores⁹¹. Neste último estudo, de um total de 901 doadores de sangue HIV-negativos, 13% (n=120) declararam somente por

meio da plataforma computadorizada um fator de risco que os impediriam de realizar a doação de sangue: ter praticado sexo desprotegido com pessoa desconhecida ou parceiro irregular (49 doadores), seguido de sexo com uma pessoa exposta a sangue ou fluidos (26 doadores), parceiros sexuais múltiplos (19 doadores) e comportamentos sexuais homossexuais (10 doadores). Os autores concluem que entrevistas assistidas por computador podem gerar um valor agregado na segurança do sangue a ser doado, se introduzido pelos bancos de sangue.

Além da entrevista, outras avaliações são realizadas antes das testagens laboratoriais, como: pressão arterial, pulso, temperatura, hematócrito e histórico médico. Todas estas respostas são gravadas no momento da entrevista e auditorias são periodicamente realizadas pelos setores de vigilância para a verificação de sua conformidade de acordo com os procedimentos da portaria nacional que regula a doação de sangue.

Para a parte laboratorial, atualmente, a tecnologia sorológica mais utilizada no Brasil para o controle de qualidade do sangue doado é o ensaio imunoenzimático (EIE) e a quimioluminescência (QLM), que detectam anticorpos contra antígenos do HIV em, aproximadamente, 22 dias após a infecção, do vírus da hepatite C (HCV) em, aproximadamente, 70 dias⁹², e do vírus da Hepatite B (HBV) em, aproximadamente, 59 dias⁹³. Em 2013, foram incorporados de forma obrigatória, o NAT para HIV e HCV e, em 2016, o NAT para HBV, com o objetivo de ampliar, ainda mais, a segurança do sangue.

Coincidentemente, com o aumento do número de testes, tem havido a utilização progressiva de testes mais sensíveis, pois muito do risco residual estimado de infecções pelo HIV, HBV ou HCV é resultado do tempo entre a contaminação do DS e sua soroconversão. Diversas abordagens estão sendo estudadas, além dos

SR, mencionados anteriormente, para a redução do período de janela imunológica⁹⁴, como a utilização de testes antigênicos. Esses testes além da detecção qualitativa do anticorpo contra o vírus, ainda detectam, simultaneamente, antígenos do patógeno como o p24 no caso do HIV⁹⁵. Além de testes combinados Antígeno/Anticorpo, como para o caso do HIV, temos outros testes somente para a determinação qualitativa do antígeno, como o HBsAg⁹⁶.

Atualmente, no Brasil, pela Portaria nº158 de 04 de fevereiro de 2016, o sangue total e seus componentes, a cada nova doação, não podem ser transfundidos sem antes da obtenção de resultados finais não reagentes para todos os seguintes testes:

I - Hepatite B (três testes), sendo:

- a) HBsAg;
- b) Anti-HBc (Imunoglobulina G (IgG) ou IgG + Imunoglobulina M (IgM));
- c) NAT-HBV.

II - Hepatite C (dois testes), sendo:

- a) Anti-HCV ou detecção combinada de anticorpo + antígeno do vírus da hepatite C;
- b) NAT-HCV.

III - AIDS (dois testes), sendo:

- a) Anti-HIV ou detecção combinada do Anti-HIV + antígeno p24 do HIV (obrigatoriamente, a pesquisa de anticorpos contra os subtipos 1, 2 e O);
- b) NAT-HIV.

IV - Doença de Chagas, sendo:

- a) Através da detecção de anticorpo anti-T cruzi por método EIE ou QLM.

V – Sífilis, sendo:

- a) Através da detecção de anticorpo anti-treponêmico ou não-treponêmico.

VI - Infecção por Vírus Humano Linfotrófico de Células T (HTLV 1 e 2), sendo:

- a) Anti-HTLV 1 e 2.

É importante ressaltar que mesmo o Brasil tendo uma das portarias mais completas de exames obrigatórios a serem realizados no sangue a ser transfundido, as TTIs estão associadas a um baixo título viral de anticorpos, assim, mesmo aliada a outras ferramentas e ações, acredita-se que técnicas moleculares, como o NAT para a triagem de DS, seja a forma mais confiável para a detecção de patógenos, assegurando mais segurança transfusional^{97,98}.

4 A TECNOLOGIA NAT

4 A TECNOLOGIA NAT

O início da utilização de técnicas moleculares se deu na década de 90, quando pode-se reduzir as TTI dos RS, principalmente daqueles que o precisavam de forma crônica, como os pacientes de medicamentos hemoderivados, infectados por HIV, HBV e HCV⁹⁹. Estas infecções aconteciam independente da utilização de marcadores sorológicos para os vírus já citados e dos processos de inativação viral introduzidos nas etapas de produção.

O NAT é constituído de testes qualitativos *in vitro* para detecção direta do material genético de agentes infecciosos. O princípio é ser um teste direto ao ter como alvo uma sequência de DNA ou RNA do patógeno de interesse, que é amplificada exponencialmente durante a reação e, assim, ter uma sensibilidade maior do que os testes convencionais sorológicos.

Outro fator que o torna mais sensível é que ele independe da resposta imunológica do doador, por pesquisar diretamente o patógeno de interesse através de seu material genético. No contexto da triagem de DS e de seus derivados para transfusão, diferentes testes foram desenvolvidos para a detecção do RNA do HIV e HCV e do DNA do HBV. As tecnologias NAT existentes são constituídas basicamente por três etapas: preparação da amostra de plasma, incluindo a extração do ácido nucléico viral e sua purificação ou captura; amplificação do RNA ou do DNA complementar (cDNA) alvo; e detecção do produto amplificado através de colorimetria (tecnologias convencionais) ou fluorescência (tempo real).

Inicialmente, a obrigatoriedade dos testes NAT foi para o controle de

qualidade na produção de hemoderivados e eram baseados principalmente em duas metodologias: amplificação mediada pela transcrição (TMA) e reação em cadeia da polimerase (PCR). O primeiro alvo a ser avaliado foi o HCV, seguido de HIV e HBV e, por último, o Parvovírus B19 e o HAV¹⁰⁰.

Com o objetivo de reduzir as TTIs também em bancos de sangue, países desenvolvidos começaram a utilizar essa tecnologia adicionalmente a triagem sorológica convencional para HIV, HCV e HBV em doações de sangue¹⁰¹. A eficácia dos testes NAT já é amplamente conhecida e, com o passar do tempo e utilização mais ampla, também a sua efetividade pode ser estudada. Phikulsod *et al.*¹⁰² mostraram na Tailândia ao avaliar 486.676 doações soronegativas, as taxas de rendimento do NAT HIV, HCV e HBV, eram, respectivamente de 1:97.000; 1: 490.000 e 1:2.800.

Na Alemanha, uma análise retrospectiva dos resultados de mais de trinta milhões de doações de 1997 a 2005 revelou que houve uma redução do risco residual para o HCV, HIV e HBV, que, na data da publicação, era de 1:10,88; 1:4,30 e 1:0,36 milhões de doações, respectivamente. Dwyre *et al.*⁴¹, através de uma revisão, fizeram um levantamento do risco residual para os três vírus, chegando a valores de 1:0,3 e 1:2,0 milhões de doações, respectivamente para o HBV e HIV. Vê-se, portanto, que independente da publicação, o HBV apresenta o maior risco residual e taxa de rendimento do NAT, se comparado aos dois outros vírus.

No Brasil, casos de janela imunológica colocavam os pacientes que necessitam de sangue, principalmente os de utilização crônica, sob maior risco. Por exemplo, pacientes com hemoglobinopatias, coagulopatias, falência renal crônica em hemodiálise e doenças onco-hematológicas¹⁰³⁻¹⁰⁷ apresentam naturalmente um maior risco de TTIs, especialmente, antes da obrigatoriedade do NAT no Brasil.

A literatura demonstra que, mesmo antes do NAT ser obrigatório no país, os poucos centros que o realizavam, principalmente privados, já encontravam casos isolados de janela imunológica para o HIV^{92,108-110}, o HCV e mesmo para o HBV¹¹¹. Este último apresentava maior importância para o Brasil (maior rendimento do NAT para HBV (informação verbal)* no país), talvez, por ainda existir regiões de maior prevalência para o vírus como o Oeste Catarinense e as regiões Norte e Centro-Oeste⁷¹ ou pela elevada imigração de pessoas do sudeste asiático, que podem ser carreadores crônicos e transmissores verticais do vírus^{48,112}.

Estes fatos contribuíram para que o maior número de casos de janela imunológica fossem justamente para o HBV no Brasil: doações negativas para HBsAg e Anti-HBc, porém HBV DNA positivas, podendo levar a TTIs¹¹³ e diversas implicações na transfusão¹¹⁴. A importância da detecção do HBV por NAT já foi evidenciada, inclusive, em países com baixa endemicidade para este vírus, como a Suíça, onde, desde setembro de 2009, há a obrigatoriedade de testes moleculares para HBV com um limite mínimo de detecção de 25 UI/ml (aprox. 125 cópias/ml)¹¹⁵.

Ainda, outros dados brasileiros já publicados mostraram que a incidência e o risco residual de transmissão para o HIV em nosso país, entre os doadores de primeira vez, é aproximadamente dez vezes mais alto se comparado ao mesmo grupo dos Estados Unidos e Europa¹¹⁶. De Paula *et al.*¹¹⁷ publicaram estimativas sobre a maior prevalência de TTI entre receptores crônicos de sangue, que receberam em média 51 unidades de sangue durante um período médio de três anos. De acordo com o estudo, a maior prevalência foi de pacientes HCV positivos, seguidos de HIV e por último HBV, sendo que todos os pacientes foram

* Wendel S. The ISBT Working Party For Transfusion-Transmitted Infectious Disease (WP-TTID) Survey For Nat Testing In Latin America. [Apresentado no 32nd International Congress of the ISBT; 2012 Jul 8; Cancún].

diagnosticados por testes sorológicos do tipo ELISA.

Através do grupo de trabalho para TTI da ISBT, foi apresentado durante o 32º Congresso da sociedade, em Cancun, uma pesquisa sobre a utilização do NAT na América Latina (informação verbal)*. Este estudo foi realizado pela coleta dos dados reais de triagem de doações, que seriam liberadas para transfusão, caso o NAT não fosse realizado.

Vê-se, na figura abaixo, que o risco na América Latina é alto, se comparado aos dados mencionados anteriormente para os EUA e Alemanha. Vê-se, também, como já comentado, que no Brasil, o NAT seria mais relevante para HBV, quase 5,6 maior o risco de uma bolsa ser sorologicamente negativa para HBV, porém com NAT positivo, se comparado ao HIV.

Country	HIV	HCV	HBV
Argentina	5	1	5
Yield	1:83,333	1:418,410	1:72,464
95%CI	1:35,842-257,732	1:75,188-1:16,528,926	1:31,152-1:224,215
Brazil	11	11	12
Yield	1:159,744	1:154,321	1:29,240
95%CI	1:89,286-1:320,512	1:86,207-1:309,597	1:16,719-1:56,497
Colombia	0	0	1
Yield	0	0	1:157,090
95%CI	0-1:42.553	0-1:42.553	1:28,169-1:6,211,180
Mexico	4	25	4
Yield	1:55,866	1:1:8,960	1:55,866
95%CI	1:21,882-1:205,338	1:6,068-1:13,850	1:21,882-1:205,338
Total	20	37	22
Yield	1:124,844	1:68,965	1:49,751
95%CI	1:80,645-1:204,499	1:50,251-1:98,039	1:32,895-1:79,365

Figura 1 - Estudo do risco residual de HIV, HCV e HBV na América Latina.

* Wendel S. The ISBT Working Party For Transfusion-Transmitted Infectious Disease (WP-TTID) Survey For Nat Testing In Latin America. [Apresentado no 32nd International Congress of the ISBT; 2012 Jul 8; Cancún].

Um estudo brasileiro publicado em 2014¹¹⁸ comparou o período antes e depois da introdução do NAT no Brasil e verificou-se o aumento da prevalência e incidência do HIV de 1,38 para 1,58/1.000 doadores e de 1,22 para 1,35/1.000 doadores-ano, respectivamente, porém com redução do risco residual para este vírus de 2,5 vezes. Para HCV, a prevalência aumentou de 1,22 para 1,35/ 1.000 doadores, com redução de ambos, incidência de 0,12 para 0,06/1.000 doadores-ano e três vezes o risco residual para este outro vírus. Assim, demonstrando, de forma mais ampla, a eficácia da utilização da tecnologia também no Brasil, além do já publicado pelos países desenvolvidos.

Desde 2002, os diferentes NATs estão disponíveis para triagem de sangue no Brasil (Tabela 8), inicialmente para o HCV e HIV, seja na forma duplex (PROCLEIX HIV-1/HCV ASSAY) ou na detecção de forma isolada dos vírus (COBAS AMPLISCREEN HIV-1 TEST V 1.5 e COBAS AMPLISCREEN HCV TEST VERSION 2.0).

Somente em 2008, foi registrado o primeiro teste NAT isolado para HBV (COBAS AMPLISCREEN HBV TEST) e, neste mesmo ano, o primeiro teste multiplex para os três vírus (COBAS TaqScreen MPX Test), facilitando a realização da rotina do laboratório, pois estes seriam analisados simultaneamente. Além deles, há outro teste registrado no Brasil para a triagem de plasma (cobas® TaqScreen DPX Test): é um teste duplex quantitativo para o parvovírus B19 e qualitativo para HAV.

Tabela 8 - Testes NAT para triagem de doações de sangue registrados no Brasil¹¹⁹.

Empresa	Produto	N. Registro	Ano de Obtenção do Registro
ROCHE DIAGNÓSTICA BRASIL LTDA CNPJ : 30.280.358/0001-86	COBAS AMPLISCREEN HCV TEST VERSION 2.0	10287410445	2002
	COBAS AMPLISCREEN HIV-1 TEST V 1.5	10287410447	2002
	COBAS AMPLISCREEN HBV TEST	10287410732	2008
	COBAS TaqScreen MPX Test (HIV-1/2, HCV, HBV)	10287410745	2008
	cobas® TaqScreen DPX Test (HAV quali e ParvoB19 quanti)	10287410920	2008
	Cobas TaqScreen MPX Test, v2.0 (HIV-1/2, HCV, HBV)	10287411062	2014
REM INDUSTRIA E COMERCIO LTDA CNPJ : 47.334.701/0001-20	PROCLEIX HIV-1/HCV ASSAY	10162410455	2002
	PROCLEIX ULTRIO ASSAY (HIV-1/HBV/HCV)	10162410461	2011
	PROCLEIX ULTRIO ELITE Assay (HIV-1/2, HCV, HBV)	80144950529	2014
GRIFOLS BRASIL LTDA CNPJ : 02.513.899/0001-71	PROCLEIX ULTRIO PLUS Assay (HIV-1/HCV/HBV)	80134860233	2017
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ CNPJ : 33.781.055/0001-35	KIT NAT HIV / HCV BIO-MANGUINHOS	80142170025	2010
	KIT NAT HIV / HCV / HBV BIO-MANGUINHOS	80142170025	2014

A linha AmpliScreen é de testes qualitativos para a detecção direta, porém de forma individualizada do RNA do HIV ou HCV, ou DNA do HBV a partir de plasma humano proveniente de doações de sangue total, componentes de sangue, plasma destinado à transfusão ou à produção de hemoderivados, e de doadores de órgãos e tecidos. A tecnologia aplicada nestes testes é a PCR convencional, ou seja, após a realização da extração dos ácidos nucleicos da amostra, esta é aplicada a um termociclador e, ao final da reação, aplica-se o material obtido a placas de 96 poços, para a leitura do resultado, que é realizada de forma colorimétrica¹²⁰. Uma desvantagem desta tecnologia é a manipulação da amostra após a amplificação do material genético, que pode levar à contaminação do ambiente por *amplicons* (fragmentos de material amplificado).

Em 2008, entretanto, foi registrado no Brasil, o teste cobas TaqScreen MPX que é utilizado no sistema automatizado cobas s201, sistema modular de três instrumentos principais: um sistema automatizado para a pipetagem de amostras e controles (pipetador Hamilton Microlab Star, Hamilton, Ottawa, Ontario, Canadá); um sistema automatizado para a extração e purificação de ácidos nucleicos (COBAS AmpliPrep, Roche); e um instrumento automatizado para a amplificação e detecção

simultâneas do resultado (Analisador COBAS TaqMan, Roche). Diferente do AmpliScreen, estes reagentes utilizam a tecnologia da PCR em tempo real, não sendo mais necessária a abertura do tubo após a reação, pois a detecção é através de fluorescência emitida por sondas. O pipetador Hamilton Star cria uma rack de pools de amostras, que são manualmente tampadas e transferidas para o segundo instrumento para a preparação de amostras (COBAS AmpliPrep, Roche).

Após esta fase, o ácido nucleico extraído, juntamente com algumas *beads* magnéticas e o *master mix* de amplificação são transferidos automaticamente para o termociclador em tempo real (Analisador COBAS TaqMan, Roche). O analisador COBAS TaqMan utiliza o teste TaqScreen multiplex (MPX) para a detecção do RNA do HIV-1, HIV-2 e HCV, e DNA do HBV e do controle interno baseado na amplificação e detecção por PCR em tempo real com sondas do tipo TaqMan. Em casos de *pools* positivos, as doações são testadas individualmente. O fabricante recomenda a utilização de MP6, porém *pools* maiores como os de 96 ou 480 amostras individuais são possíveis, utilizados nos testes NAT em fábricas de hemoderivados¹²¹.

Em 2014, foi registrado no Brasil o cobas TaqScreen MPX v.2 - teste de terceira geração da empresa, utilizado no mesmo sistema cobas s201 da versão anterior e sondas diferentes para os alvos HIV, HCV e HCV – em que a discriminação viral se dá automaticamente na triagem inicial da amostra. Em mercados onde este teste ainda não está disponível, a discriminação do vírus contaminante das amostras de sangue é realizada nos sistemas NAT de primeira geração da empresa (Amplicor) através dos testes AmpliScreen HIV, HCV e HBV, por PCR convencional, ou utilizando os testes quantitativos para HIV, HCV e HBV por PCR em Tempo Real da mesma empresa.

Os testes Procleix (Grifols) também são manuais, como os da linha

AmpliScreen, porém eles já se apresentam de forma duplex, ou seja, em uma única reação pode-se avaliar simultaneamente o HIV e o HCV. Estes testes, diferente dos anteriores que utilizam a PCR, são baseados na TMA, metodologia isotérmica baseada na amplificação de RNA a partir de alvos de DNA e RNA com o auxílio da RNA polimerase e enzimas de transcrição reversa¹²². O fluxo de trabalho com estes reagentes foi automatizado com o equipamento Tigris, composto de um analisador e uma interface para o usuário para a amplificação e detecção de ácido nucleico através de fluorescência. O equipamento permite a testagem em amostras individuais ou em pools, como nos Estados Unidos que utilizam pools de dezesseis amostras com esta tecnologia¹²³. O teste Procleix Ultrio é um teste multiplex que realiza em um único tubo a detecção sem discriminação do RNA do HIV-1 e HCV; e DNA do HBV. Em casos de amostras de doadores positivas, reações posteriores são realizadas com os reagentes de discriminação para HIV, HCV e HBV para a identificação do alvo¹²⁴. Os últimos reagentes da linha Procleix registrados no Brasil foram o PROCLEIX ULTRIO ELITE Assay (HIV1/2, HCV, HBV), teste multiplex de mesma tecnologia do anterior utilizado no equipamento Panther, e que incluiu a detecção do HIV-2 à sua lista de patógenos e duplo alvo para a detecção do HIV-1 e o PROCLEIX PLUS Assay (HIV1, HCV, HBV), que incluiu uma sonda de controle interno da reação.

Como mencionado por Krieger *et al.*³⁴, nove anos após a primeira portaria ministerial, o produto KIT NAT HIV/HCV Biomanguinhos chegou à Hemorrede pública brasileira. Este primeiro teste foi registrado em 2010 e quando foi desenvolvido para o HBV, foi realizada uma atualização do registro, e o KIT NAT HIV/HCV/HBV BIOMANGUINHOS substituiu o primeiro. Ambos testes são multiplex por PCR em tempo real para realização do teste em MP6 e utilizam três plataformas distintas para obtenção do resultado¹²⁵. Estes testes, ao utilizarem sondas distintas para cada um

dos vírus testados, fazem a detecção simultaneamente à discriminação do vírus, quando presente na amostra.

5 HISTÓRICO DA TECNOLOGIA NAT NO BRASIL E NO MUNDO

5 HISTÓRICO DA TECNOLOGIA NAT NO BRASIL E NO MUNDO

A regulamentação da implantação dos testes NAT no Brasil foi iniciada em 2002, por meio de duas portarias - nº262 de 5/02/2002 e nº1407 de 01/08/2002. De forma geral, essas duas portarias estabeleceram os critérios para a inclusão dos testes NAT na Hemorrede brasileira, pública e privada.

Em 2004, foi emitida nova portaria, a nº 112/MS de 30/01/2004, estabelecendo a implantação gradativa do NAT, seguida da resolução nº 57 de 16/12/2010 da ANVISA e da Portaria nº1353/MS de 13/06/2011, que mencionou pela primeira vez a utilização do teste NAT para HIV e que este poderia substituir um dos testes de sorologia para o mesmo vírus.

Sociedades médicas vinham debatendo frequentemente a implantação no Brasil desta tecnologia para aumentar a segurança do sangue, como foi observado durante o fórum realizado pela ABHH, intitulado “A hemoterapia que queremos”, durante os dias 19 e 20 de agosto de 2010 em São Paulo.

Havia uma expectativa de que o NAT se tornasse obrigatório em todo o território nacional em novembro de 2012, e uma evidência foi a publicação por parte da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a pedido da Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados (CGSH) da CONSULTA PÚBLICA Nº 28, DE 4 DE OUTUBRO DE 2012. Esta consulta pública era relativa à proposta de incorporação na tabela de ressarcimento do SUS dos custos diretos e indiretos do procedimento do NAT para detecção do HIV e HCV, em trâmite nos autos do processo MS/SIPAR nº 25000.152094/2012-74, interposto pela Secretaria de

Atenção à Saúde (SAS) do MS. O custo unitário estimado mencionado para estes gastos foi de R\$ 10,94 (dez reais e noventa e quatro centavos) por bolsa testada, cujo valor era somente relativo aos custos indiretos para a realização do teste, como energia elétrica, recursos humanos, logística de transporte de amostras e demais insumos necessários à realização do teste, pois o kit NAT para HIV e HCV seria fornecido aos centros testadores por Biomanguinhos.

Além do repasse não incluir o custo do teste, este até hoje somente é direcionado aos catorze centros testadores habilitados para realização do teste NAT no Brasil para a rede pública e pública contratada: Hemocentro de Campinas, Hemocentro de Brasília, Hemocentro de Minas Gerais, Hemocentro de Ribeirão Preto, Hemocentro do Pará, Hemocentro do Paraná, Hemocentro do Mato Grosso do Sul, Hemocentro do Ceará, Hemocentro do Amazonas, Hemocentro da Bahia, Hemocentro de Santa Catarina, Hemocentro de São Paulo, Hemocentro de Pernambuco e Hemocentro do Rio de Janeiro.

No Brasil, a obrigatoriedade do NAT para HIV e HCV nas triagens de doações de sangue de forma sistemática somente aconteceu com a publicação da Portaria do MS nº2.712 de 12/11/2013, em seu artigo 129 no inciso dos parágrafos sétimo e oitavo, respectivamente. Mesmo sem a obrigatoriedade da realização dos testes NAT no Brasil até 2013, alguns serviços hemoterápicos, principalmente privados, já os utilizavam em sua rotina de triagem laboratorial de doadores de sangue⁹², independente das barreiras para a adoção no SUS e da não cobertura obrigatória pelas operadoras de saúde¹²⁶.

O relatório de prestação de contas da ABHH, gestão biênio 2014/2015, menciona que os dez anos de atraso na obrigatoriedade da realização dos exames NAT para HIV e HCV no Brasil, deixou de evitar pelo menos 318 casos de HIV e 73

de HCV transfusionais, considerando a prevalência destes vírus, respectivamente, de 4,38 e 1,01 janelas imunológicas/milhões de doações, e cada doação em média produz dois hemocomponentes¹²⁷.

Mesmo com a postergação na implementação do NAT para HIV, HCV e HBV no Brasil, diversos países já o realizavam de forma obrigatória em seu protocolo de triagem de doações de sangue desde o final dos anos 90.

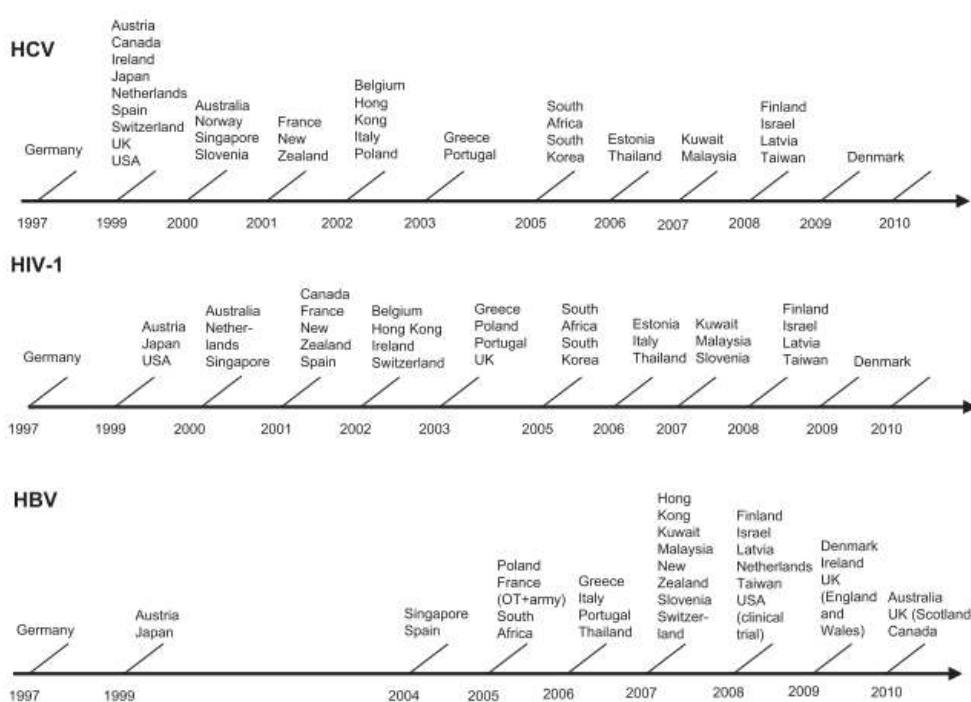


Figura 2 - Implementação do teste NAT para triagem de sangue no mundo¹²⁸.

O primeiro local em todo o mundo a implementar o NAT para todos os componentes celulares e plasma terapêutico foi a Alemanha, país desenvolvido que possui um sistema de saúde predominantemente de cobertura ocupacional e financiamento corporativo, ou seja, por esquemas de seguros compulsórios¹²⁹. Esta obrigatoriedade foi possível após o Instituto Paul-Ehrlich (PEI) avaliar dados de hemovigilância e discutir a viabilidade da tecnologia. A introdução do NAT para HCV

foi em 1/04/1999 e para HIV em 1/05/2004¹³⁰, pois, epidemiologicamente, estes eram os maiores riscos para a Alemanha.

A obrigatoriedade do teste foi seguida por outros países desenvolvidos com sistemas de saúde diversos, por exemplo, assistenciais como os Estados Unidos e de seguridade do tipo universal, como o Reino Unido, mostrando que a adoção do teste não foi dependente da modalidade de intervenção do Estado na área social.

Outra questão que muitas vezes é levantada para um atraso na implementação da tecnologia é o custo, porém, vê-se também, na figura acima, que mesmo outros países em desenvolvimento já realizavam o teste de forma obrigatória antes do Brasil (6º economia), como a África do Sul (44º economia)¹³¹.

É importante avaliar com atenção este último país, pois diferente dos demais, este apresenta muitas semelhanças socioeconômicas com o Brasil. Por exemplo, os dois fazem parte do grupo dos BRICS, porém o país africano tem seu produto interno bruto (PIB) *per capita* quase a metade ao do Brasil - 7,9 versus 14,6, respectivamente¹³¹ - o que poderia favorecer a incorporação do teste aqui e não o contrário. Mesmo com estas desvantagens do país africano em relação ao Brasil, o NAT para HIV, HCV e também HBV é obrigatório naquele país desde outubro de 2005. Os serviços de sangue sul africanos (coleta, triagem, processamento e financiamento) são realizados por duas instituições filantrópicas - *Western Province Blood Transfusion Service (WPBTS)* e *South African National Blood Service (SANBS)* – servindo, respectivamente, a província de *Western Cape* (5,2 milhões de pessoas) e as oito outras províncias (43,4 milhões de pessoas)^{132,133}.

Antes de 2005, ambas instituições adotavam um sistema similar para o gerenciamento de risco do sangue: doador voluntário não remunerado, educação e

seleção do doador e triagem de todas as doações para anti-HIV 1 e 2, antígeno p24, HBsAg, anti-HCV, sífilis e características raciais como indicadores de risco, sendo este último banido, pois o departamento de saúde recriminava esta discriminação com duas ações: a implementação universal do NAT e a revisão da política de sangue do país.

Na América Latina e Caribe, ao contrário destes outros países, o teste NAT para HIV, HCV ou HBV é obrigatório em sua totalidade em poucos países¹³⁴. Naqueles em que não é utilizado de forma sistemática, somente algumas instituições de saúde e regiões a utilizam, estando relacionada ao grau de desenvolvimento entre os diferentes fornecedores de assistência à saúde, fortalecendo ainda mais desigualdade dentro de um mesmo país, como acontecia no Brasil antes de 2013.

Por meio de um estudo ecológico¹³⁵, foram obtidos dados de indicadores de fecundidade, mortalidade, recursos sanitários e saneamento, além de contexto econômico e social, e fez-se uma comparação da inequidade do sistema de saúde entre vinte países da América Latina e Caribe entre 2005 e 2010. Esta comparação foi possível por meio de um índice artificial relativo, índice de inequidades em saúde (INIQUIS), que sintetiza todas as informações obtidas em um único valor, variando de 0 (melhor situação) a 1 (pior situação).

De acordo com os índices calculados na figura abaixo, os cinco países com a pior desigualdade em saúde foram: Haiti, Guatemala, Bolívia, Venezuela e Honduras; e os com maior igualdade: Cuba, Argentina, Uruguai, Chile e México.

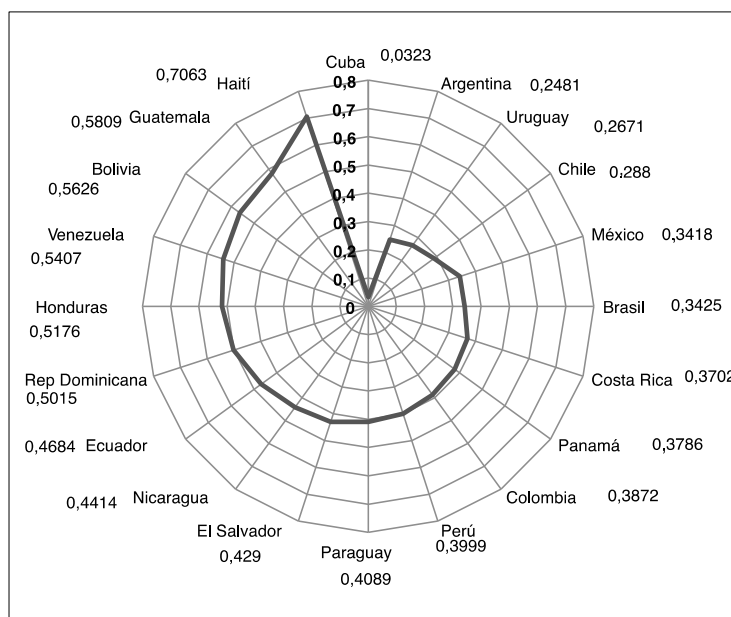


Figura 3 - INIQUIS na América Latina e Caribe.

Em relação à implementação do NAT, este não é debatido nos países com os piores INIQUIS, visto a inexistência na literatura de publicações que evidenciem o contrário e ainda é incipiente no Uruguai e Chile.

Em Cuba, todas as doações de sangue são triadas por NAT para HIV, HCV e HBV através de uma tecnologia NAT multiplex (HIV/HCV/HBV)¹³⁶. Na Argentina, a obrigatoriedade ocorre somente na província de Córdoba e há a discussão a respeito de sua implementação universal¹³⁷ em alguns hospitais como Hospital Garrahan, o Hospital Italiano, o Hospital de Clínicas e a *Fundación Hemocentro Buenos Aires*, porém, até o momento, a tecnologia não é obrigatória¹³⁸ e mantém-se em poucas instituições em Buenos Aires, Neuquén e Rosário.

O México possui 1,6 milhões de doações anuais (3,25% da população), sendo 8% de doadores voluntariados e 92% de reposição em seus 555 bancos de sangue. Atualmente, há uma lei de 2009 (NOM-253-SSA1-2009) que regula a triagem de

sangue neste país, sendo os seguintes testes sorológicos obrigatórios: Sífilis, HBV, HCV, HIV-1, HIV-2, T. Cruzi. Em casos especiais, os testes para Brucella, Plasmodium, citomegalovírus, Toxoplasma e HTLV 1 e 2 são realizados, como foi comentado durante o Simpósio Satélite da Roche no 32º Congresso Internacional da ISBT (informação verbal)*. A modificação desta lei está sob análise para a inclusão do NAT para HIV, HCV e HBV, cuja realização ainda é restrita a dois bancos de sangue privados, alguns bancos de sangue de institutos nacionais de saúde e pelo banco de sangue central do *Instituto Mexicano del Seguro Social* (IMSS), que implementou o teste em 2008, além do Banco de Sangue do *Instituto Nacional de Cancerología* que implementou o NAT para os três vírus em 100% de sua rotina em Setembro de 2007¹³⁶.

Em outros países como a Colômbia, a utilização do NAT é realizada parcialmente^{136,138} e muitas vezes somente em forma de estudos para avaliar a soroprevalência de marcadores de infecções transfusionais¹³⁹. Por último, o *Banco de Sangre de la Junta de Beneficencia*, de Guayaquil no Equador, iniciou em fevereiro de 2013 a utilização do NAT para HIV, HCV e HBV^{140,141} e a *Cruz Roja Ecuatoriana*, responsável por 70% do sangue do país, já utiliza o NAT para os três vírus há muitos anos¹⁴².

Assim, o adiamento na adoção do NAT não está totalmente relacionado a custos ou formatos de sistemas de saúde, mas à organização interna do país e vontade política, uma vez que seus benefícios são claros para a segurança da população em geral, como viu-se anteriormente a partir de estudos de efetividade da tecnologia na América Latina e em outras regiões do mundo.

* Gomez F. The NAT Angle - Technologies to Ensure the Safety of Blood in the Latin American Region. [Apresentado no 32nd International Congress of the ISBT; 2012 Jul 8; Cancún].

Atrasos na incorporação de tecnologias disponíveis para aumentar a segurança transfusional e evitar casos de TTI levaram ao julgamento e à condenação dos responsáveis pela formulação das políticas nacionais de sangue em alguns países, como foi o caso na França. O atraso na incorporação de testes sorológicos para HIV na década de 80, levou a corte francesa a condenar o atual professor em medicina transfusional da Universidade de Cambridge, Jean-Pierre Allain, à cadeia.

A alegação do crime foi que o professor não fez o suficiente para prevenir a transmissão de HIV entre os hemofílicos durante 1984 e 1985, quando trabalhava em Paris como responsável pela triagem sorológica no Ministério da Saúde da França¹⁴³. Em correspondência, Caen *et al.*¹⁴⁴, além de outros pesquisadores na época, defenderam o professor enaltecendo a sua contribuição para o estudo do HIV durante a década de 80, mas tiveram como resposta que a decisão da justiça foi independente de seu papel de pesquisador, mas uma decisão baseada em sua função de médico: obedecer a famosa regra de honra médica atribuída a Hipócrates, *primum non nocere* - ou literalmente “primeiro de tudo, não cause o mal” e a contaminação de milhares de pessoas por uma “doença mortal” devido à transfusão.

6 INCORPORAÇÃO DE NOVAS
TECNOLOGIAS NO BRASIL E NO MUNDO

6 INCORPORAÇÃO DE NOVAS TECNOLOGIAS NO BRASIL E NO MUNDO

O espaço econômico que envolve o setor saúde tem passado por diversas modificações no Brasil nas últimas décadas, principalmente, após a década de 80, com a eliminação da distinção entre trabalhadores vinculados à previdência social e os demais segmentos da população, a extinção do Instituto Nacional de Assistência Médica da Previdência Social (INAMPS) e a reorganização do MS, com a criação da ANVISA, a Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) e a própria criação do SUS em 1988 pela Constituição Federal Brasileira, como o sistema de saúde universal dos brasileiros.

O setor saúde envolve um conjunto de indústrias de bens de consumo e equipamentos especializados, além de um conjunto de organizações prestadoras de serviços em saúde, consumidoras dos produtos manufaturados pelo grupo citado anteriormente, caracterizando uma clara relação de interdependência setorial, chamado de CEIS^{145,146}, figura a seguir:

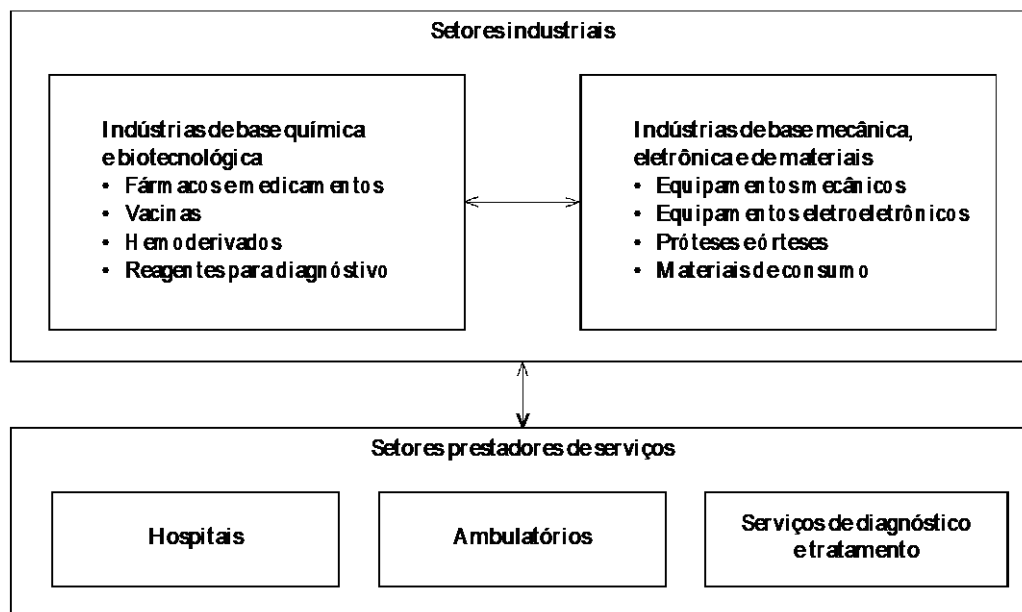


Figura 4 - Caracterização geral do CEIS¹⁴⁵.

Mesmo com todo o desenvolvimento deste setor, demonstrado pelas diferentes óticas, as inovações constituem o elemento crítico de competitividade nas indústrias de saúde do Brasil. Estes segmentos são de alta tecnologia e a inovação constitui a arma competitiva essencial das estratégias empresariais para se diferenciarem e terem certa vantagem de mercado¹⁴⁷.

O baixo potencial empresarial de inovação em química fina, eletrônica e biotecnologia em saúde no Brasil leva o país a ser pouco competitivo no CEIS, estando na raiz da dependência de importações de fármacos, equipamentos (sobretudo os eletrônicos e de maior complexidade), vacinas, reagentes para diagnóstico e hemoderivados¹⁴⁵. Estratégias, ainda tímidas e pouco expressivas devido ao seu longo tempo de implementação, estão em andamento para reaver este atraso, como: parcerias público-privadas, transferências de tecnologias e financiamento de indústrias e investidores nacionais por meio de incentivos

financeiros e empréstimos via Banco Nacional do Desenvolvimento (BNDES), por exemplo.

Este baixo potencial inovador, alinhado à baixa taxa de investimentos no setor leva ano após ano a um desequilíbrio na balança comercial do setor, que, em 2013, mostrou um crescimento de aproximadamente de 267% se comparado a 2005, quando a diferença entre importações e exportações do setor era de R\$ 3 bilhões¹⁴⁸.

Para a regulação de todos os setores relacionados a produtos e serviços que possam afetar a saúde da população brasileira, foi criada a ANVISA - uma autarquia sob regime especial criada pela Lei nº 9.782, de 26 de janeiro 1999. Além da atribuição regulatória, também é responsável pela coordenação do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS), de forma integrada com outros órgãos públicos relacionados direta ou indiretamente ao setor saúde.

Na estrutura da administração pública federal, a ANVISA encontra-se vinculada ao MS e integra o SUS, absorvendo seus princípios e diretrizes. A autarquia possui independência administrativa, autonomia financeira e estabilidade de seus dirigentes e os principais itens submetidos à vigilância sanitária em nosso país, são:

- a) Alimentos;
- b) Medicamentos de uso humano, suas substâncias ativas e demais insumos, processos e tecnologias;
- c) Cosméticos e Saneantes;
- d) Conjuntos, reagentes e insumos destinados a diagnóstico;
- e) Equipamentos e materiais médico-hospitalares, odontológicos, hemoterápicos e de diagnóstico laboratorial e por imagem;

- f) Sangue e hemoderivados, órgãos, tecidos humanos e veterinários para uso em transplantes ou reconstituições;
- g) Serviços de interesse da saúde.

Desde 2012, a ANVISA foi dividida em cinco grandes diretorias, mostrando a sua ampla atuação nos mais diversos setores e âmbitos econômicos, dentre estes a da DIARE, tema em discussão neste trabalho.

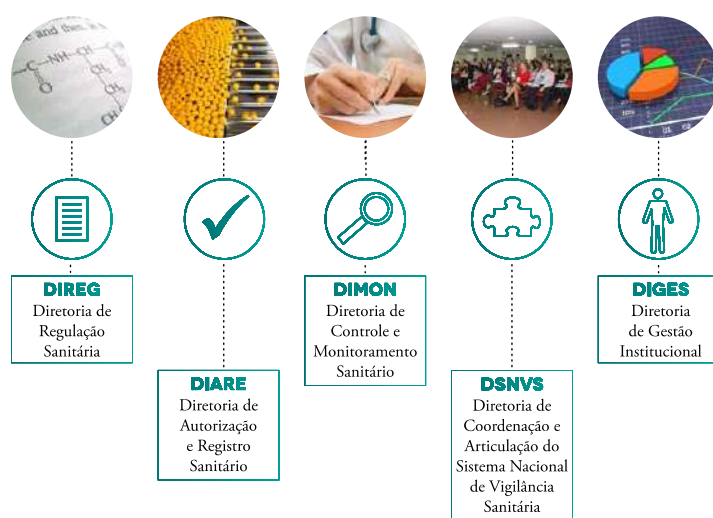


Figura 5 - A nova estrutura da ANVISA¹⁴⁹.

Avaliando a quantidade de registros de produtos novos no Brasil é possível verificar que, de 2012 a 2016, houve um aumento de 80% para todos os itens analisados com grande maioria dos produtos para saúde¹⁵⁰. Esta alta taxa de requisições de registros para comercialização de produtos para a saúde no Brasil, alinhado ao orçamento finito da União, Estados e Municípios, levou o governo a criar formas de controle transparentes para a incorporação de tecnologias/produtos para a lista de medicamentos, serviços e procedimentos cobertos pelo SUS.

A incorporação de tecnologias no SUS, cujo objetivo é racionalizar e modernizar o fluxo de incorporação de novas tecnologias por meio de uma forma normatizada, se deu pela primeira vez por meio das Portarias nº152/06 e 3.323/06, sob a coordenação da SAS com a criação da Comissão de Incorporação de Tecnologias do Ministério da Saúde (CITEC).

No ano de 2008, a Portaria nº 2.587/08 transferiu a coordenação da CITEC para a Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE), a qual a mantém em sua estrutura até os dias de hoje, porém com nova nomenclatura e função: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), criada pela Lei 12.401/12¹⁵¹. Esta lei determina que a incorporação, a exclusão ou a alteração pelo SUS de novos medicamentos, produtos e procedimentos (Tecnologias em Saúde), bem como a constituição ou a alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do MS, assessorado pela CONITEC. Esta comissão tem, portanto, o papel de avaliar criticamente a necessidade do oferecimento de tecnologias no SUS e o seu impacto orçamentário, para que exista um controle do que será ou não financiado pelo SUS, alinhado ao plano estratégico do governo.

Dentre as mudanças ocorridas com a publicação desta última lei e do Decreto 7.646 de 22/11/2011, temos uma nova composição da comissão, ampliando a participação da sociedade e do próprio MS que se une à secretaria executiva, formando uma equipe multidisciplinar que acumula o apoio técnico e administrativo.

Tabela 9 - Diferenças estruturais entre a CITEC e a CONITEC.

Comissão de Incorporação de Tecnologias do Ministério da Saúde - CITEC		Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC
<p>Número de Representantes. Todos os membros do plenário ou da Secretaria Executiva devem firmar termo de confidencialidade e declaração de conflito de interesse relativamente aos assuntos deliberados no âmbito da CONITEC.</p>		<p>Treze (13) titulares com 1º e 2º suplentes representando as seguintes entidades/órgãos: a) Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE/MS); b) Secretaria-Executiva (SE/MS); c) Secretaria Especial de Saúde Indígena (SESAI/MS); d) Secretaria de Atenção à Saúde (SAS/MS); e) Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS/MS); f) Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa (SGEP/MS); g) Secretaria de Gestão do Trabalho e da Educação na Saúde (SGTES/MS); h) Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS); i) Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA); j) Conselho Nacional de Saúde (CNS); k) Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS); l) do Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS); e m) Conselho Federal de Medicina (CFM), especialista na área.</p>
Participação Social	Não	Sim. Através do Conselho Nacional de Saúde (CNS), que reúne representantes de entidades e movimentos de usuários, de trabalhadores da área da saúde, do governo e de prestadores de serviços de saúde.
Participação do Conselho Federal de Medicina	Não	Sim. Órgão de classe envolvido diretamente com a legitimação das ações e procedimentos médicos.

Além das mudanças estruturais, o estabelecimento de prazos apresenta grande impacto sob a perspectiva:

- Dos demandantes: não há mais períodos para submeter os pedidos de incorporação, alteração ou exclusão de tecnologias no elenco do SUS. Esses podem ocorrer a qualquer tempo. Ainda, foram estipulados 180 dias como prazo para a finalização da análise da proposta, podendo ser prorrogado, no máximo, por mais 90 dias;

- Da sociedade: após a publicação da deliberação em Diário Oficial da União (DOU), a nova tecnologia deve estar disponível em, no máximo, 180 dias no SUS.

Existe, ainda, com a criação da CONITEC, a possibilidade de abertura de processo administrativo para toda demanda submetida à comissão e, como tal, deve seguir a Lei do Processo Administrativo (Lei nº 9.784, de 29 de janeiro de 1999), que estabelece, entre outros critérios, a figura do recurso da decisão a instância superior quando o interessado julgar pertinente recorrer.

A Secretaria Executiva da CONITEC verificará previamente a conformidade formal da documentação e das amostras apresentadas com os requisitos previstos e, se constatado que não houve o preenchimento formal dos requisitos previstos, o processo poderá ser indeferido sem avaliação do mérito e sem prejuízo da possibilidade de apresentação pelo interessado de novo requerimento junto ao MS com a documentação completa. Incluem-se entre os documentos exigidos:

- a) Número e validade do registro na ANVISA;
- b) Evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada seja, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação;
- c) Estudo de avaliação econômica comparando com as tecnologias já disponibilizadas no SUS;
- d) No caso de medicamentos, o preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

É responsabilidade da CONITEC assessorar o MS na incorporação, exclusão ou alteração pelo SUS de novas tecnologias em saúde, como:

- a) Medicamentos;
- b) Produtos e procedimentos, tais como vacinas, produtos para diagnóstico de uso *in vitro*;
- c) Equipamentos, procedimentos técnicos, sistemas organizacionais, informacionais, educacionais e de suporte;
- d) Programas e protocolos assistenciais, por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população;
- e) Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas;
- f) Tratamento e posologia preconizados e
- g) Mecanismos de controle clínico.

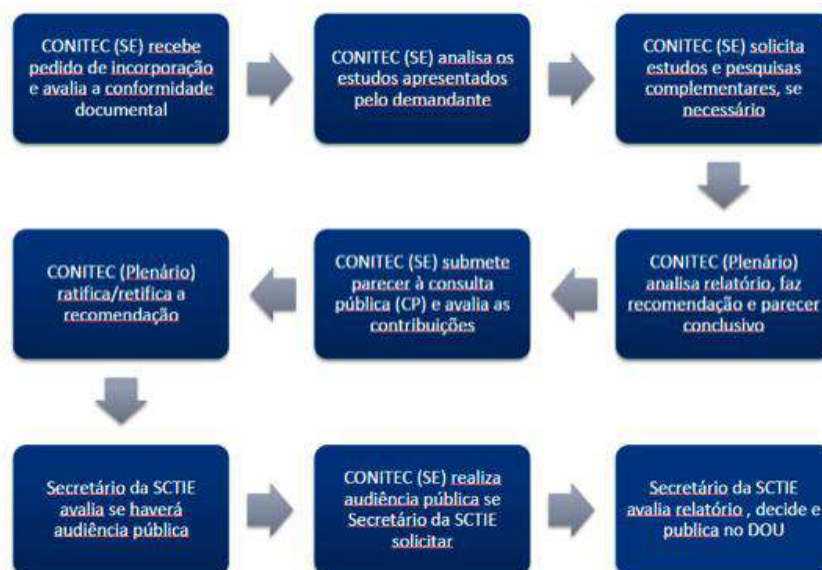


Figura 6 - Fluxo simplificado para a incorporação de novas tecnologias no SUS após a criação da CONITEC.

As solicitações são analisadas em relação às evidências científicas sobre a eficácia, a acurácia, a efetividade, a segurança da tecnologia em questão e a

avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas.

Dentro do processo de avaliação de tecnologia em saúde (ATS), incluem-se as avaliações econômicas de saúde (AES), sendo as do tipo completas: análises de custo-minimização, custo-efetividade (ACE), custo-utilidade (ACU) e custo-benefício. Após a análise, os resultados são comparados aos limiares já existentes em alguns países, como é o caso da Inglaterra (£ 20,000–30,000/Ano de vida ajustado pela qualidade (QALY)), Canadá (CAN\$ 20,000–100,000/QALY) ou Austrália (AUS\$ 42,000–76,000/ano de vida ganho (AVG)), ou, no caso do Brasil, onde ainda estes limiares não existem de forma explícita e oficial.

Do início de 2012 até 30 junho de 2016, a CONITEC recebeu 479 pedidos de ATS para incorporação no SUS. Desse total, 266 foram solicitações internas, provenientes do MS, de Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde e 213, de demandas externas, que tiveram sua origem nas indústrias farmacêuticas, órgãos do Poder Judiciário, associações de pacientes e sociedades médicas. Entre as solicitações recebidas, 64% (307) foram para avaliação de medicamentos, 22% (104) de procedimentos e 14% (68) de produtos para a saúde.

Das 479 demandas, em sua maioria, foram por incorporação das tecnologias no SUS: 173 tiveram recomendação de incorporação (a maior parte originada das solicitações internas); 84 de não incorporação; 35 foram recomendadas para exclusão; 15, consideradas fora do escopo da CONITEC; 50, encerradas a pedido do demandante; e 82, recusadas por não conformidade legal da documentação. As demais se encontravam em análise.

Por ordem decrescente, as demandas mais frequentes foram em: oncologia (13%), infectologia (12%), reumatologia (11%) cardiovascular (7%), pneumologia (7%) e genética (5%). As demais especialidades totalizaram 45%¹⁵².

Assim, pode-se verificar que existe uma crescente demanda de incorporação de tecnologias e inovação no mercado nacional, em especial no SUS, que cobre todos os brasileiros.

Como no Brasil, outros países com sistemas de saúde principalmente financiados por recursos públicos, também criaram suas agências públicas para a avaliação de incorporações de tecnologias. Na Austrália, por exemplo, têm-se a *Australian Government Department of Health's Technology Assessment*; no Canadá, a *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*; e na Inglaterra, *National Institute for Clinical Excellence (NICE)*, sendo este último o mais tradicional e seguido em quase todo o mundo, por sua reputação histórica e produção científica de alta qualidade.

Outros países da América Latina e do mundo apresentam agências de avaliação de tecnologias em saúde (ATS) em graus diferentes de implementação e maturidade¹⁵³. Argentina, Uruguai e Chile, mesmo sem agências oficiais para a ATS, já a utilizaram para a adaptação de pacotes de benefícios. Ao contrário, México¹⁵⁴ e Colômbia¹⁵⁵, assim como Brasil, apresentam um sistema de ATS formal para a incorporação ou cobertura de novas tecnologias no sistema público ou de segurança social.

7 ANÁLISES ECONÔMICAS DO
TESTE NAT PARA HIV, HCV E HBV

7 ANÁLISES ECONÔMICAS DO TESTE NAT PARA HIV, HCV E HBV

É possível encontrar diversas publicações sobre o custo-efetividade/utilidade do NAT em triagem de sangue nos países desenvolvidos, porém dados sobre a sua utilização em países, como Brasil, ainda são escassos. Em países com baixa prevalência para estes vírus^{156,157}, estudos demonstraram o não custo-efetividade da utilização do NAT na França e a não necessidade de sua introdução na Suécia, mencionando o limitado benefício deste teste em seus países.

Porém, este tipo de análise pode apresentar resultados muito diferentes em países com maior prevalência para o HIV e HCV e, principalmente, para HBV, como é o caso do Brasil. Um exemplo foi o estudo publicado por van Hulst *et al.*¹⁵⁸, no qual se avaliou, por meio de um modelo matemático, o custo-efetividade da implantação do NAT em Gana, Tailândia e Holanda. Devido às características jovens dos RS em Gana e o alto risco de transmissão viral neste país se comparado à Holanda, a introdução do NAT apresenta-se muito mais custo-efetiva no país africano, ou mesmo na Tailândia, se comparado ao país Europeu.

Evidentemente, a decisão de incluir uma nova tecnologia depende de muitos fatores, incluindo pressão política, a natureza e o processo ao qual a pessoa pode adquirir a doença na ausência da tecnologia¹⁵⁹. Intervenções que evitam o risco de doenças com potenciais efeitos catastróficos adquiridos em situações que estão fora do controle de um indivíduo estão mais propensas a serem adotadas independentemente do seu custo adicional¹⁶⁰.

Os efeitos da introdução de novas tecnologias podem ser estimados em qualquer medida de consequência relevante. QALY é uma das medidas mais comuns, ao combinar o valor do estado saudável de uma pessoa com o número de anos vividos neste estado.

Uma revisão publicada em 2002¹⁶¹ identificou catorze artigos de 1993 a 2000, nos quais foram examinadas intervenções empregadas à segurança do sangue. O valor médio para estes procedimentos foi de US\$ 500.000/QALY ganho, ou seja, com a inclusão dos procedimentos, estimou-se um valor para cada ano de vida saudável de uma pessoa. Por exemplo, estima-se que o custo-efetividade de doações autólogas pré-operatórias varie entre US\$ 235.000 para substituição total do quadril até quase US\$ 24 milhões por QALY ganho para prostactemia transuretral¹⁶².

Alguns artigos, anteriormente publicados, avaliaram o custo-efetividade do NAT para HBV, HCV e HIV na triagem de sangue de doadores¹⁶³⁻¹⁶⁵ e outros pesquisadores também debateram a questão farmacoeconômica da sua introdução¹⁶⁶⁻¹⁶⁸. Todos estes artigos concluíram que o NAT leva a uma redução da janela imunológica, ou seja, comprovaram a sua efetividade, porém a um alto custo, se comparado a outras intervenções médicas. Entretanto, estes estudos foram realizados em países com baixo risco residual e de baixa prevalência para alguns dos vírus transmitidos através de doações de sangue.

No Brasil, a incorporação dos testes NAT na Hemorrede deu-se por meio da recomendação pela CONITEC da tecnologia, através do relatório nº 26/2012, demandado pela CGSH/SAS/MS. A decisão final de incorporar a tecnologia na triagem do DS no SUS foi tornada pública através da Portaria nº 13, de 15 de maio de 2014. Ao avaliar a submissão inicial, verifica-se que se trata somente de uma análise orçamentária do custo de operacionalização do sistema, sem ser avaliado os

custos de produção dos reagentes, sistemas, insumos, desenvolvimento do teste, transferência de tecnologia e a possível redução de infecções transfusionais e seus custos diretos e indiretos sob a perspectiva do SUS, para a real e completa análise econômica da incorporação da tecnologia e seu impacto orçamentário. Não foi apresentado, ainda, um estudo de avaliação econômica comparando com as tecnologias já disponibilizadas no SUS, ou seja, os SR, como exigido pelas normas da CONITEC.

Assim, devido à escassez de literatura sobre a avaliação tecnológica do NAT para HIV, HCV e HBV no Brasil, este trabalho apresentou os seguintes objetivos:

1. Realizar uma RevS de estudos econômicos completos sobre o uso do NAT para HIV, HCV e/ou HBV na triagem de sangue transfusional de acordo com as normas internacionais¹⁶⁹, seguido de avaliação crítica da qualidade do relato dos estudos incluídos por meio de um *checklist* de estudos econômicos (CHEERS)¹⁷⁰;
2. Caracterizar socioeconomicamente os DS em janela imunológica no Brasil até dezembro de 2014;
3. Atualizar o modelo econômico *on-line* da ISBT¹⁷¹, com base na realidade clínica e epidemiológica do Brasil para o desenvolvimento de uma avaliação econômica do NAT para HIV, HCV e HBV no país sob a perspectiva do SUS.

8 MATERIAIS E MÉTODOS

8 MATERIAIS E MÉTODOS

8.1 Revisão Sistemática

Para a implementação de novas tecnologias, como a mencionada neste trabalho, questões como custo e impactos orçamentários são levantados e debatidos, porém a maior parte das revisões publicadas sobre o NAT não leva em conta bases de dados da América Latina. Devido às suas características únicas, justifica a avaliação racional, sistemática e complexa também da literatura publicada nesta região, além de uma atualização com publicações internacionais mais recentes.

Uma busca de revisões sistemáticas de estudos econômicos a respeito do NAT já realizadas sobre o assunto no site do CRD (DARE) e no Pubmed não retornou nenhum resultado. Porém, avaliando revisões não-sistemáticas realizadas, sem filtrar por período, foram encontrados alguns artigos que, respectivamente, debateram o tema nos Estados Unidos¹⁶⁷ e na Região Africana Subsaariana¹⁷², contudo estas não incluíam o Brasil e não eram revisões sistemáticas que responderiam os objetivos propostos deste estudo e nem os critérios estabelecidos pelos órgãos/instituições de referência em revisões sistemáticas de AES.

Assim, foi iniciado o desenvolvimento de um protocolo de RevS de estudos econômicos completos, como já documentado pela literatura¹⁷³⁻¹⁷⁵. Esta revisão está de acordo com o capítulo 5 do guia de revisões sistemáticas de estudos de economia da saúde, publicado pelo *UK National Health Service (NHS) Centre for Reviews and Dissemination*¹⁶⁹. Ainda, o protocolo desta revisão foi submetido ao PROSPERO,

uma base de dados internacional de revisões sistemáticas prospectivas em saúde e assistência para validar a acuracidade em relação a todos os critérios de qualidade necessários para uma RevS completa, obtendo a aprovação e o seguinte número de identificação: CRD42015016058.

A pergunta chave para todo o início da revisão foi a seguinte:

Pergunta: Quais são os estudos completos de avaliação econômica de NAT para HIV, HCV e/ou HBV em doações de sangue existentes?

Por meio desta pergunta, foi criado o PICOS. Como o objetivo não foi um desfecho (O) e/ou comparador (C) específico, estes itens não foram preenchidos para não correr o risco da perda de nenhum artigo relevante e deixar a pesquisa mais ampla possível.

Após a criação do PICOS, este foi adequado ao vocabulário médico internacional (MeSH), por meio do DeCS²⁵⁷, em que todos descritores foram confirmados pelo Pubmed²⁵⁸, depois convertidos para a base de dados LILACS²⁵⁹ e EMBASE²⁶⁰.

Todos os MeSH e EMTREES foram também utilizados como palavras soltas durante a pesquisa para não correr o risco de perder nenhum artigo indexado diferentemente, mas que continha a palavra em seu conteúdo.

Na base de dados Pubmed, foi adicionado o radical "\$" ao final de algumas palavras para que a procura fosse mais abrangente, obtendo todas as que correspondessem com a grafia até o radical, independente de seu sufixo. No EMBASE, como não se aceita o uso deste radical, a opção de explodir o radical e uso de palavras semelhantes foi selecionada:

Tabela 10 - PICOS e descritivos utilizados para desenvolvimento da estratégia de busca para Medline, LILACS e EMBASE.

Selecionamento das palavras chaves	Identificação dos termos MESH, Através do site do DeCS e Pubmed	Identificação dos termos DeCS para LILACS	Identificação dos termos Emtree para EMBASE
P Transfusão de sangue	"blood donors" [Mesh] OR "blood transfusion" [Mesh] OR "blood donors" OR "blood transfusion"	"blood donors" OR MH: "blood donors" OR "Doadores de Sangue" OR "Donantes de Sangre" OR MH: "Doadores de Sangue" OR MH: "Donantes de Sangre" OR "blood transfusion" OR MH: "blood transfusion" OR MH: "Transfusión Sanguínea" OR MH: "Transfusão de Sangue" OR "Transfusión Sanguínea" OR "Transfusão de Sangue"	"blood donor" OR "blood transfusion"
I NAT	"Nucleic acid test\$" OR "Nucleic Acid Amplification Techniques" [Mesh] OR "Nucleic Acid Amplification Techniques" OR "NAT" OR "Nucleic Acid Amplification" OR "TMA" OR "PCR"	"Nucleic Acid Amplification Techniques" OR MH: "Nucleic Acid Amplification Techniques" OR "Técnicas de Amplificación de Ácido Nucleico" OR MH: "Técnicas de Amplificación de Ácido Nucleico" OR MH: "Técnicas de Amplificação de Ácido Nucleico" OR MH: "Técnicas de Amplificação de Ácido Nucleico" OR "NAT" OR "Nucleic Acid Amplification" OR "TMA" OR "PCR"	"nucleic acid amplification" OR "multiplex polymerase chain reaction" OR "polymerase chain reaction" OR "reverse transcription polymerase chain reaction" OR "real time polymerase chain reaction" OR "reverse transcription loop mediated isothermal amplification"
I₂ HIV, HCV e/ou HBV	"HIV" OR "HIV infections" OR "Hepacivirus" OR "hepatitis C" OR "Hepatitis B virus" OR "Hepatitis B" OR "HIV" [Mesh] OR "HIV infections" [Mesh] OR "Hepacivirus" [Mesh] OR "hepatitis C" [Mesh] OR "Hepatitis B virus" [Mesh] OR "Hepatitis B" [Mesh]	"HIV" OR MH: "HIV OR "VIH OR MH: "VIH" OR "HIV infections" OR MH: "HIV infections" OR "Infecciones por VIH" OR MH: "Infecciones por VIH" OR "Infecções por HIV" OR MH: "Infecções por HIV" OR "Hepacivirus" OR MH: "Hepacivirus" OR "hepatitis C" OR MH: "hepatitis C" OR "Hepatitis C" OR MH: "Hepatitis C" OR "Hepatitis B virus" OR MH: "Hepatitis B virus" OR "Virus de la Hepatitis B" OR MH: "Virus de la Hepatitis B" OR MH: "Virus da Hepatite B" OR "Virus da Hepatite B" OR "Hepatitis B" OR MH: "Hepatitis B" OR "Hepatitis B" OR MH: "Hepatitis B" OR MH: "Hepatitis B"	"Human immunodeficiency virus" OR "Human immunodeficiency virus infection" OR "Hepacivirus" OR "Hepatitis C virus" OR "hepatitis C" OR "hepatitis B" OR "Hepatitis B virus"
S Avaliações econômicas	"economic evaluation\$" OR "cost\$" OR "cost benefit" OR "cost effec\$" OR "cost utility" OR "decision analys\$" OR "Costs and Cost Analysis" OR "Markov Chains" OR "Cost Analys\$" OR "Costs and Cost Analysis"[Mesh] OR "Markov Chains"[Mesh]	economic evaluation\$ OR avaliações economic\$ OR evaluaciones económica\$ OR cost\$ OR cust\$ OR "cost benefit" OR "costo beneficio" OR "custo beneficio" OR cost\$ effec\$ OR cust\$ efet\$ OR cost\$ efectiv\$ OR "cost utility" "costo utilidade" OR "custo utilidade" OR "decision analys\$" OR "análisis de decision" OR "análises de decisão" OR "Cost Analys\$" OR "análisis de custo" OR "análises de custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR MH: "Costs and Cost Analysis" OR "Costos y Análisis de Costo" OR MH: "Costos y Análisis de Costo" OR MH: "Custos e Análise de Custo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Markov Chains" OR MH: "Markov Chains" OR "Cadenas de Markov" OR MH: "Cadenas de Markov" OR MH: "Cadeias de Markov" OR "Cadeias de Markov"	"economic evaluation" OR "pharmacoeconomics" OR "cost" OR "cost benefit analysis" OR "cost effectiveness analysis" OR "cost utility analysis" OR "decision tree" OR "hidden Markov model" OR "probability"

Após esta montagem da estratégia, foi possível construir as seguintes equações de busca nas bases de dados escolhidas para a natureza deste tipo de revisão: Pubmed, EMBASE; LILACS; CRD (DARE, NHSEED, HTA) e BVS ECO.

Pubmed

((((((((((blood donors) OR blood transfusion) OR ("Blood Transfusion"[Mesh]) OR "Blood Donors"[Mesh]))) AND (((Nucleic acid test\$) OR ((Nucleic Acid Amplification Techniques) OR (((("Nucleic Acid Amplification Techniques"[Mesh]) OR NAT) OR Nucleic Acid Amplification) OR TMA) OR PCR)))))) AND (((((((HIV) OR HIV infections) OR Hepacivirus) OR hepatitis C) OR Hepatitis B virus) OR Hepatitis B) OR (((("HIV"[Mesh]) OR "HIV Infections"[Mesh]) OR "Hepacivirus"[Mesh]) OR "Hepatitis C"[Mesh]) OR "Hepatitis B virus"[Mesh]) OR "Hepatitis B"[Mesh]))) AND (((((((((((economic evaluation\$) OR cost\$) OR cost benefit\$) OR cost effect\$) OR cost utility) OR decision analys\$) OR ("Costs and Cost Analysis"[Mesh]) OR "Markov Chains"[Mesh]))) OR Markov Chain\$) OR Cost Analys\$))

LILACS

tw:(tw:(("blood donors" OR mh:"blood donors" OR "Doadores de Sangue" OR "Donantes de Sangre" OR mh:"Doadores de Sangue" OR mh:"Donantes de Sangre" OR "blood transfusion" OR mh:"blood transfusion" OR mh:"Transfusión Sanguínea" OR mh:"Transfusão de Sangue" OR "Transfusión Sanguínea" OR "Transfusão de Sangue" AND "Nucleic Acid Amplification Techniques" OR mh:"Nucleic Acid Amplification Techniques" OR "Técnicas de Amplificación de Ácido Nucleico" OR mh:"Técnicas de Amplificación de Ácido Nucleico" OR "Técnicas de Amplificação de Ácido Nucleico" OR mh:"Técnicas de Amplificação de Ácido Nucleico" OR "NAT" OR "Nucleic Acid Amplification" OR "TMA" OR "PCR" AND "HIV" OR mh:"HIV" OR "VIH"

OR mh:"VIH" OR "HIV infections" OR mh:"HIV infections" OR "Infecciones por VIH"
 OR mh:"Infecciones por VIH" OR "Infecções por HIV" OR mh:"Infecções por HIV" OR
 "Hepacivirus" OR mh:"Hepacivirus" OR "hepatitis C" OR mh:"hepatitis C" OR
 "Hepatite C" OR mh:"Hepatite C" OR "Hepatitis B virus" OR mh:"Hepatitis B virus"
 OR "Virus de la Hepatitis B" OR mh:"Virus de la Hepatitis B" OR mh:"Vírus da Hepatite
 B" OR "Vírus da Hepatite B" OR "Hepatitis B" OR mh:"Hepatitis B" OR "Hepatite B"
 OR mh:"Hepatite B") AND economic evaluation* OR avaliações economic* OR
 evaluaciones económico* OR cost* OR cust* OR cost benefit OR costo beneficio OR
 custo benefício OR cost* effec* OR cust* efet* OR cost* efectivi* OR "cost utility" OR
 "costo utilidad" OR "custo utilidade" OR decision analys* OR "análisis de decision"
 OR "análises de decisão" OR cost analys* OR "análisis de costo" OR "análises de
 custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR mh:"Costs and Cost Analysis" OR "Costos
 y Análisis de Costo" OR mh:"Costos y Análisis de Costo" OR mh:"Custos e Análise
 de Custo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Markov Chains" OR mh:"Markov
 Chains" OR "Cadenas de Markov" OR mh:"Cadenas de Markov" OR mh:"Cadeias de
 Markov" OR "Cadeias de Markov")

EMBASE

'blood donor' OR 'blood transfusion' AND ('nucleic acid amplification' OR
 'multiplex polymerase chain reaction' OR 'polymerase chain reaction' OR 'reverse
 transcription polymerase chain reaction' OR 'real time polymerase chain reaction' OR
 'reverse transcription loop mediated isothermal amplification') AND ('human
 immunodeficiency virus' OR 'human immunodeficiency virus infection' OR
 'hepacivirus' OR 'hepatitis c virus' OR 'hepatitis c' OR 'hepatitis b' OR 'hepatitis b
 virus') AND ('economic evaluation' OR 'pharmacoeconomics' OR 'cost' OR 'cost

benefit analysis' OR 'cost effectiveness analysis' OR 'cost utility analysis' OR 'decision tree' OR 'hidden markov model' OR 'probability')

CRD

(Blood Donors) OR (Blood transfusion) AND (Nucleic Acid Amplification Techniques) IN DARE, NHSEED, HTA

BVS ECO²⁶¹

tw:(tw:(("blood donors" OR mh:"blood donors" OR "Doadores de Sangue" OR "Donantes de Sangre" OR mh:"Doadores de Sangue" OR mh:"Donantes de Sangre" OR "blood transfusion" OR mh:"blood transfusion" OR mh:"Transfusión Sanguínea" OR mh:"Transfusão de Sangue" OR "Transfusión Sanguínea" OR "Transfusão de Sangue" AND "Nucleic Acid Amplification Techniques" OR mh:"Nucleic Acid Amplification Techniques" OR "Técnicas de Amplificación de Ácido Nucleico" OR mh:"Técnicas de Amplificación de Ácido Nucleico" OR "Técnicas de Amplificação de Ácido Nucleico" OR mh:"Técnicas de Amplificação de Ácido Nucleico" OR "NAT" OR "Nucleic Acid Amplification" OR "TMA" OR "PCR" AND "HIV" OR mh:"HIV" OR "VIH" OR mh:"VIH" OR "HIV infections" OR mh:"HIV infections" OR "Infecciones por VIH" OR mh:"Infecciones por VIH" OR "Infecções por HIV" OR mh:"Infecções por HIV" OR "Hepacivirus" OR mh:"Hepacivirus" OR "hepatites C" OR mh:"hepatitis C" OR "Hepatite C" OR mh:"Hepatite C" OR "Hepatitis B vírus" OR mh:"Hepatitis B vírus" OR "Virus de la Hepatitis B" OR mh:"Virus de la Hepatitis B" OR mh:"Vírus da Hepatite B" OR "Vírus da Hepatite B" OR "Hepatitis B" OR mh:"Hepatitis B" OR "Hepatite B" OR mh:"Hepatite B") AND economic evaluation* OR avaliações economic* OR evaluaciones económico* OR cost* OR cust* OR cost benefit OR costo beneficio OR custo benefício OR cost* effec* OR cust* efet* OR cost* efectivi* OR "cost utility" OR

"costo utilidad" OR "custo utilidade" OR decision analys* OR "análisis de decision" OR "análises de decisão" OR cost analys* OR "análisis de costo" OR "análises de custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR mh:"Costs and Cost Analysis" OR "Costos y Análisis de Costo" OR mh:"Costos y Análisis de Costo" OR mh:"Custos e Análise de Custo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Markov Chains" OR mh:"Markov Chains" OR "Cadenas de Markov" OR mh:"Cadenas de Markov" OR mh:"Cadeias de Markov" OR "Cadeias de Markov")

Além da busca nas bases de dados acima mencionadas, foi ainda realizada comunicação com alguns líderes de opinião da área de AES e banco de sangue/hemoterapia para verificar a falta de algum artigo, pôster, comunicação escrita, apresentação em simpósio sobre o tema, que poderiam ser incluídos na revisão.

E, por último, foram levantados estudos disponíveis na literatura cinza, como por exemplo: Google Scholar e IDEAS.

Para as literaturas cinzas, foram utilizadas as seguintes estratégias:

Google Scholar

(Blood Donors) OR (Blood transfusion) AND (Nucleic Acid Amplification Techniques) AND 'cost benefit analysis' OR 'cost effectiveness analysis' OR 'cost utility analysis' OR 'decision tree' OR 'hidden markov model' OR 'probability'

IDEAS²⁶²

("blood donor" | transfusion) + (HIV | hepatitis) + cost

Todos os artigos foram analisados separadamente e independentemente por dois revisores e qualquer discrepância entre os achados, uma concordância foi buscada após discussão e debate dos achados de ambos. Na impossibilidade de um acordo, um terceiro revisor apresentou sua opinião final.

Inicialmente, foi realizada uma exclusão de todos os achados duplicados (buscas ativas e por comunicação) seguido da leitura de seus títulos e resumos. Seguindo os critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados os achados que se enquadravam para leitura completa, que foram mais uma vez submetidos aos critérios de inclusão e exclusão.

Para estes, entretanto, o motivo da exclusão, quando houve, foi explicitado em forma de tabela.

Foram utilizados como critérios de inclusão:

1. Desenho do estudo: avaliações econômicas completas, definidas como uma análise comparativa de custos e consequências entre as duas alternativas (sorologia e sorologia+NAT), incluindo: Análises de Custo-minimização, custo-efetividade, custo-utilidade e custo-benefício;
2. Tipo de intervenção: testes de ácido nucleico (NAT);
3. População: doadores de sangue, receptores de transfusão, bancos de sangue;
4. Análise de pelo menos um dos vírus de interesse: HIV, HCV e/ou HBV;
5. Qualquer data e idioma de publicação.

A revisão excluiu avaliações econômicas incompletas, como análise de custo-consequência, de custo ou de custo da doença e estudos duplicados.

Cada estudo incluído, após as etapas de exclusão, foi avaliado em detalhe para obtenção e resumo de dados e achados. A metodologia utilizada para o resumo dos estudos de avaliações econômicas foi de síntese narrativa e qualitativa dos seguintes pontos:

1. Autor, data e local estudado;
2. Características metodológicas: tipo de estudo, perspectiva, modelo, horizonte temporal, quantidade de cortes, custos, moeda e ano de obtenção, desfechos, taxa de desconto, análise de sensibilidade e parâmetros variados na análise de sensibilidade, conflitos de interesse declarados e financiador do estudo;
3. Outras variáveis-chave: Prevalência para os vírus na população em geral e de doadores, protocolo de triagem proposto, NAT utilizado, sensibilidade e especificidade do teste, utilização de mini-pool (MP-6, MP-8, MP-16, MP-24 ou outro) ou teste individual (SUT), período de janela imunológica, custos (diretos e indiretos), resumo dos achados, prevalência para os vírus, probabilidade de infecção de um RS por bolsa infectada, quantidade de transfusões por receptor, quantidade de produtos obtidos por bolsa;
4. Comentários após a aplicação do *checklist*.

Todos os custos foram convertidos para dólares internacionais (I\$) utilizando uma taxa de câmbio equivalente a uma cesta de bens e serviços idêntica em dois países ^{176,177}, possibilitando, assim, as comparações entre os diferentes países.

A conversão para o *purchasing power parity* (PPP), fornecida pela divisão de estatística das Nações Unidas, foi utilizada para converter, inicialmente, as moedas locais em I\$, utilizando o ano do custo mencionado. Quando o estudo não especificou

o ano do custo, foi assumido que este era o mesmo da data de publicação do artigo, como já descrito na literatura^{176,178}.

Os valores monetários obtidos em I\$ foram, então, corrigidos para o ano de 2018 por meio do índice de Preço ao Consumidor Urbano (CPI-U) em dólar^{176,179}, uma vez que esta moeda tem a mesma taxa de inflação que o I\$¹⁸⁰.

Quando existiram informações faltantes para o preenchimento da tabela de extração de dados, foi realizada comunicação direta com os autores dos artigos para sua obtenção.

Uma RevS de AES também inclui a discussão crítica e estruturada das publicações e não somente a seleção e organização de dados pertinentes para formulações futuras e análises de tendências de forma narrativa. Foi utilizado o *checklist* CHEERS¹⁷⁰ para esta validação da qualidade do relato, pois este consolida e atualiza guias publicadas anteriormente em um único relatório base. A análise foi dividida em:

- a) Título e resumo;
- b) Introdução;
- c) Materiais e métodos;
- d) Resultados;
- e) Discussão;
- f) Outros.

Todo o gerenciamento das referências e dos dados da tabela de extração foi realizado utilizando o software Mendeley Desktop Microsoft v.1.15.3 e Excel for Mac 2011, v.14.6.0.

Após o término da revisão, esta foi atualizada a cada seis meses pelos dois revisores principais até a impressão desta tese, com o objetivo de verificar alguma alteração nas publicações já avaliadas ou novos artigos publicados posteriormente ao início da revisão.

O autor desta tese declara que é funcionário registrado do grupo Roche.

8.2 Caracterização das doações de sangue em janela imunológica no Brasil

Por meio da ferramenta *Google Drive*, foi desenvolvido um questionário, cujos principais objetivos foram:

- a) Realizar um levantamento atualizado dos casos de janela imunológica no Brasil;
- b) Levantar possíveis tendências de perfil socioeconômico dos doadores de sangue em janela imunológica;
- c) Obter dados clínicos da efetividade do NAT para HIV, HCV e HBV.

O público-alvo convidado a participar deste questionário e parte da pesquisa foram:

- a) Todos os catorze bancos de sangue públicos referência para o NAT, que participam da Hemorrede e utilizam o teste de Biomanguinhos (Hemocentro de Campinas, Hemocentro de Brasília, Hemocentro de Minas Gerais, Hemocentro de Ribeirão Preto, Hemocentro do Pará, Hemocentro do Paraná, Hemocentro do Mato Grosso do Sul, Hemocentro do Ceará, Hemocentro do Amazonas, Hemocentro da Bahia, Hemocentro de Santa Catarina, Hemocentro de São Paulo, Hemocentro de Pernambuco e Hemocentro do Rio de Janeiro);
- b) Os seguintes bancos de sangue que utilizam os testes NAT comerciais em 2015:

- I. Doze usuários do teste NAT da Roche: Banco de Sangue do Hospital Israelita Albert Einstein/São Paulo (SP), Centro de Imunologia e Imunogenética/SP, Hemocentro São Lucas/SP, Serviço de Hematologia e Hemoterapia de São José dos Campos/São José dos Campos (SP), Banco de Sangue do Instituto Nacional do Câncer/Rio de Janeiro (RJ), Laboratório Integrado de Análises Clínicas (LIAC)/RJ, FUJISAN/Ceará (CE), IHEMCO/Mato Grosso (MT), Hemocentro da Paraíba/Paraíba (PB), Centro de Análises Clínicas (CETEL)/Paraná (PR), Laboratório Qualitá/Rio Grande do Sul (RS), Instituto de Hematologia do Nordeste (IHENE)/Pernambuco (PE);
- II. Seis usuários do teste NAT da Grifols: Imunolab/SP, Serviço de Transfusão de Sangue (STS)/Bahia (BA), Sorologika/RJ, Hospital Monte Tabor/BA, Central Goiana de Sorologia/Goiás (GO), Instituto Paranaense de Hemoterapia – Hemobanco (PR).

O horizonte temporal para o primeiro grupo de bancos de sangue foi de 01/01/2014 a 31/12/2014, uma vez que a obrigatoriedade do NAT, como já mencionado, somente ocorreu em 12/11/2013 e, antes desta data, os catorze centros públicos não utilizavam o NAT em 100% de suas rotinas. Um intervalo anterior a esta data poderia conferir resultados de um período de adaptação e gerar conflitos de dados.

Em contrapartida, para os bancos de sangue que utilizavam os NATs comerciais em suas rotinas, mesmo antes da obrigatoriedade no país, foi escolhido como horizonte temporal a data do início em rotina, independente de quando tenha ocorrido, também retirando o período de validações e adaptações, até a data corte 31/12/2014, mesma do grupo anterior.

As perguntas formuladas buscavam levantar dados para os seguintes pontos:

1. Quantitativo de doações no período mencionado para NAT e SR;
2. Testes utilizados (sensibilidade e especificidade);
3. Tipos de doadores (repetição, primeira vez ou esporádico);
4. Casos de janelas imunológicas para HIV, HBV e/ou HCV;
5. Perfil socioeconômico dos doadores em janela;
6. Outros patógenos não avaliados na rotina que ocasionaram uma TTI (parasitas: Leishmania sp, Babesia; Vírus: HEV, HAV, Dengue, Chikungunya, Parvovírus B19, WNV).

Abaixo, é possível verificar as perguntas completas que fizeram parte do questionário:

Motivação para iniciar o NAT e características do teste

- a) Motivo principal para iniciar a realização do teste NAT?
- b) Houve alguma alteração do teste NAT inicialmente utilizado?
- c) Por favor, especificar: Fornecedor, marca do teste e data de início e término de cada marca/fornecedor de teste já utilizado em sua rotina;
- d) Teste NAT realizado em pools ou individuais? Em caso de utilização de pools, informar a quantidade de amostras individuais para a formação do pool.

Perguntas sobre HIV

- a) Fornecedor e nome do teste Anti HIV-1 e 2 utilizado;
- b) Fornecedor e nome do teste HIV p24 Ag utilizado;
- c) Fornecedor e nome do teste HIV combo (Ag+Ac) utilizado;
- d) Fornecedor e nome do teste NAT-HIV utilizado e tecnologia utilizada;

- e) Desde quando realiza NAT HIV;
- f) Quantidade total de doações testadas para a Sorologia de HIV desde a data de início de realização do NAT – HIV;
 - I. Quantas eram de doações de repetição?
 - II. Quantas eram doações de primeira vez?
 - III. Quantas eram doações esporádicas (período superior a 365 dias entre as doações)?
- g) Quantidade total de doações testadas para NAT-HIV desde a data de início de realização do NAT:
 - I. Quantas eram de doações de repetição?
 - II. Quantas eram doações de primeira vez?
 - III. Quantas eram doações esporádicas (período superior a 365 dias entre as doações)?
- h) Quantos testes NAT inválidos no período (números absolutos e %)?
- i) Quantas doações HIV-NAT (-) / Sorologia (+) para HIV foram confirmadas, de acordo com a portaria vigente?
 - I. Quantas eram de doações de repetição?
 - II. Quantas eram doações de primeira vez?
 - III. Quantas eram doações esporádicas (período superior a 365 dias entre as doações)?
- j) Quantas doações HIV-NAT (+) / Sorologia (+) para HIV foram confirmadas, de acordo com a portaria vigente?
 - I. Quantas eram de doações de repetição?
 - II. Quantas eram doações de primeira vez?
 - III. Quantas eram doações esporádicas (período superior a 365 dias entre as doações)?

- k) Quantas doações HIV-NAT (+) / Sorologia (-) para HIV foram confirmadas, de acordo com a portaria vigente?
- I. Quantas eram de doações de repetição?
 - II. Quantas eram doações de primeira vez?
 - III. Quantas eram doações esporádicas (período superior a 365 dias entre as doações)?
- l) Houve alguma soroconversão no período? Em caso positivo, quantas? Em caso negativo, escrever NÃO.
- m) Houve algum caso de janela imunológica para HIV?
- I. Data da doação de Sangue em Janela;
 - II. Como foi realizada a confirmação do caso?
 - III. Tipo de Doador;
 - IV. Em caso de doador de repetição ou esporádico, indicar a data da última doação negativa;
 - V. Raça do doador;
 - VI. Idade do doador;
 - VII. Escolaridade Completa do doador;
 - VIII. Gênero do doador;
 - IX. Ocupação do doador;
 - X. Estado Civil do doador.

Perguntas sobre HCV

- a) Fornecedor e nome do teste Anti-HCV utilizado;
- b) Fornecedor e nome do teste HCV Core Ag utilizado;
- c) Fornecedor e nome do teste HCV Combo (Ag+Ac) utilizado;
- d) Fornecedor, nome do teste NAT-HCV e metodologia utilizada;

- e) Desde quando realiza NAT-HCV?
- f) Quantidade total de doações testadas para a Sorologia de HCV desde a data de início de realização do NAT-HCV?
 - I. Quantas eram de doações de repetição?
 - II. Quantas eram doações de primeira vez?
 - III. Quantas eram doações esporádicas (período superior a 365 dias entre as doações)?
- g) Quantidade total de doações testadas para NAT-HCV desde a data de início de realização do NAT:
 - I. Quantas eram de doações de repetição?
 - II. Quantas eram doações de primeira vez?
 - III. Quantas eram doações esporádicas (período superior a 365 dias entre as doações)?
- h) Quantos testes NAT-HCV inválidos no período (número absoluto e %)?
- i) Quantas doações HCV-NAT (-) / Sorologia (+) para HCV foram confirmadas, de acordo com a portaria vigente?
 - I. Quantas eram de doações de repetição?
 - II. Quantas eram doações de primeira vez?
 - III. Quantas eram doações esporádicas (período superior a 365 dias entre as doações)?
- j) Quantas doações HCV-NAT (+) / Sorologia (+) para HCV foram confirmadas, de acordo com a portaria vigente?
 - I. Quantas eram de doações de repetição?
 - II. Quantas eram doações de primeira vez?
 - III. Quantas eram doações esporádicas (período superior a 365 dias entre as doações)?

- k) Quantas doações HCV-NAT (+) / Sorologia (-) foram confirmadas, de acordo com a portaria vigente?
- I. Quantas eram de doações de repetição?
 - II. Quantas eram doações de primeira vez?
 - III. Quantas eram doações esporádicas (período superior a 365 dias entre as doações)?
- l) Houve alguma soroconversão no período? Em caso positivo, quantas? Em caso negativo, escrever NÃO.
- m) Houve alguma janela imunológica para HCV, no período?
- I. Data da doação de Sangue em Janela;
 - II. Como foi realizada a confirmação do caso? Informar testes realizados (PCR confirmatórios, Carga Viral, outro NAT), seus resultados e datas;
 - III. Tipo de Doador;
 - IV. Em caso de doador de repetição ou esporádico, indicar a data da última doação negativa;
 - V. Raça do doador;
 - VI. Idade do doador;
 - VII. Escolaridade Completa do doador;
 - VIII. Gênero do doador;
 - IX. Ocupação do doador;

Perguntas sobre HBV

- a) Porcentagem de vacinados contra HBV em sua população de doadores (%)?
- b) Fornecedor e nome do teste HBsAg utilizado;
- c) Fornecedor e nome do teste Anti-HBc utilizado;
- d) Fornecedor e nome do teste NAT-HBV;

- e) Desde quando realiza NAT-HBV?
- f) Quantidade total de doações testadas para a Sorologia de HBV desde a data de início de realização do NAT-HCV?
 - I. Quantas eram de doações de repetição?
 - II. Quantas eram doações de primeira vez?
 - III. Quantas eram doações esporádicas (período superior a 365 dias entre as doações)?
- g) Quantidade total de doações testadas para NAT-HBV desde a data de início de realização do NAT?
 - I. Quantas eram de doações de repetição?
 - II. Quantas eram doações de primeira vez?
 - III. Quantas eram doações esporádicas (período superior a 365 dias entre as doações)?
- h) Número de testes NAT inválidos no período (%).
- i) Quantas doações HBsAg (+) / Anti-HBc (-) / NAT-HBV (-) confirmadas, de acordo com a portaria vigente?
 - I. Quantas eram de doações de repetição?
 - II. Quantas eram doações de primeira vez?
 - III. Quantas eram doações esporádicas (período superior a 365 dias entre as doações)?
- j) Quantas doações HBsAg (+) / Anti-HBc (+) / NAT-HBV (-) confirmadas, de acordo com a portaria vigente?
 - I. Quantas eram de doações de repetição?
 - II. Quantas eram doações de primeira vez?
 - III. Quantas eram doações esporádicas (período superior a 365 dias entre as doações)?

- k) Quantas doações HBsAg (+) / Anti-HBc (+) / NAT-HBV (+) confirmadas, de acordo com a portaria vigente?
- I. Quantas eram de doações de repetição?
 - II. Quantas eram doações de primeira vez?
 - III. Quantas eram doações esporádicas (período superior a 365 dias entre as doações)?
- l) Quantas doações HBsAg (-) / Anti-HBc (+) / NAT-HBV (-) confirmadas, de acordo com a portaria vigente?
- I. Quantas eram de doações de repetição?
 - II. Quantas eram doações de primeira vez?
 - III. Quantas eram doações esporádicas (período superior a 365 dias entre as doações)?
- m) Quantas doações HBsAg (-) / Anti-HBc (+) / NAT-HBV (+) confirmadas, de acordo com a portaria vigente?
- I. Quantas eram de doações de repetição?
 - II. Quantas eram doações de primeira vez?
 - III. Quantas eram doações esporádicas (período superior a 365 dias entre as doações)?
- n) Quantas doações HBsAg (-) / Anti-HBc (-) / NAT-HBV (+) confirmadas, de acordo com a portaria vigente?
- I. Quantas eram de doações de repetição?
 - II. Quantas eram doações de primeira vez?
 - III. Quantas eram doações esporádicas (período superior a 365 dias entre as doações)?
- o) Houve alguma soroconversão no período? Em caso positivo, quantas? Em caso negativo, escrever NÃO.
- p) Houve alguma janela imunológica para HBV no período?

- I. Data da doação de Sangue em Janela para HBV;
- II. Como foi realizada a confirmação do caso?
- III. Tipo de Doador;
- IV. Em caso de doador de repetição ou esporádico, indicar a data da última doação negativa;
- V. Raça do doador;
- VI. Idade do doador;
- VII. Escolaridade Completa do doador;
- VIII. Gênero do doador;
- IX. Ocupação do doador;
- X. Estado Civil do doador;

Outros

- a) Houve em seu serviço a transmissão transfusional de outro agente, que não seja HIV, HBV ou HCV? Por favor, mencionar os agentes, a quantidade de casos, a forma de confirmação da infecção (testes, metodologias e resultados) e o produto sanguíneo transfundido.

O questionário ficou aberto para obtenção das respostas até 15 de maio de 2015, quando foi finalizado e os dados analisados para publicação. Todas as respostas foram enviadas automaticamente para uma plataforma de base em Excel, sem qualquer interferência nas respostas.

Para cada e-mail enviado, foi criado um *link* de acesso, que impossibilitava a visualização e edição da resposta de um centro por outras respostas, garantindo sigilo e confiabilidade nos resultados obtidos. Foi possível, ainda, que os centros

editassem e completassem suas respostas quantas vezes fossem necessárias até a data limite estipulada.

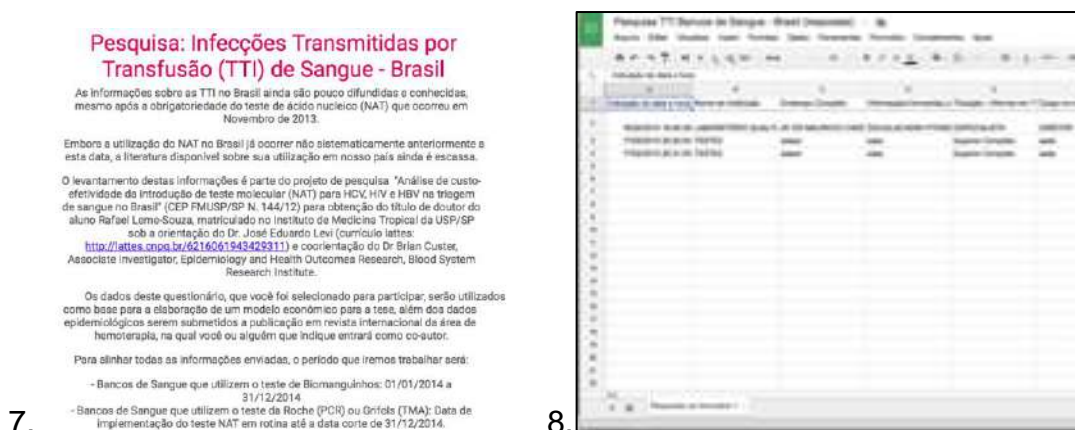


Figura 7 - Visualização da carta convite de participação do estudo.

Figura 8 - Visualização da plataforma base em Excel, onde todas as respostas foram automaticamente computadas após envio pelo participante.

8.3 Avaliação econômica do NAT para HIV, HCV e HBV no Brasil

A avaliação econômica do NAT para HIV, HCV e HBV leva em consideração os estados de saúde da progressão da infecção por cada vírus, além da sensibilidade dos testes utilizados, prevalência e incidência dos vírus entre os doadores de sangue, quantidade de transfusão recebida por cada receptor, além de sua idade, cobertura vacinal para o HBV, probabilidade de uma transfusão infectada levar a uma infecção, entre outros fatores.

Vê-se, portanto, a complexidade na construção deste modelo. Devido ao maior benefício do NAT ser justamente em países em desenvolvimento, onde há uma carência de conhecimento de AES, grupos internacionais, como o de doenças transmissíveis infecciosas da ISBT, construíram um modelo *on-line*¹⁷¹ para auxiliar a tomada de decisão sobre a tecnologia. O uso do modelo é irrestrito e gratuito para

avaliar os custos e consequências das infecções transfusionais por HIV, HCV e HBV em distintos cenários da progressão da doença e modelo de triagem do sangue.

Como esta é uma sociedade científica internacional, cujo um dos objetivos é o de disseminar informações e conhecimento para a melhoria da prática transfusional, a utilização de seu modelo econômico, adaptando para a realidade brasileira, atendia plenamente um dos objetivos deste estudo: debater a tecnologia NAT no contexto da realidade do país.

Assim, por meio de informações locais atualizadas sobre as doações de sangue e infecções pelo HIV, HCV e HBV, pode-se atualizar o modelo já publicado. As informações básicas utilizadas foram obtidas por artigos completos incluídos na RevS, últimas edições dos protocolos clínicos de diretrizes terapêuticas do MS para HIV¹⁸¹, HBV¹⁸², HCV¹⁸³, conversas com especialistas clínicos em hepatites virais (Dr. Mário Guimarães Pessoa do Departamento de Gastroenterologia do HCSP) e HIV/AIDS (Dr. Ricardo Sobhie Diaz do Departamento de Medicina, Disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Universidade Federal de São Paulo) e publicações oficiais mais recentes do MS sobre hemovigilância e produção hemoterápica^{10,43} e IBGE¹¹.

8.3.1 Epidemiologia e modelos de decisão

De acordo com os dados brasileiros, 62% dos doadores de sangue no país são de repetição¹⁰. O modelo baseia-se em um receptor de sangue hipotético que recebeu 2,2 unidades de componente sanguíneo (plaquetas, eritrócitos ou plasma fresco congelado), como evidenciado em um estudo brasileiro sobre a utilização do sangue no Brasil²³.

Cada hemoderivado infectado transfundido apresentou uma probabilidade de 100% de chance de infecção do RS, de acordo com artigos já publicados para HCV¹⁸⁴, HBV¹⁸⁵ e HIV¹³².

A idade média dos receptores de sangue utilizada foi de 49 anos, sua taxa de mortalidade hospitalar de 24% e a de primeiro ano de 44%, devido à sua doença de base²³.

Foi considerado, como já descrito anteriormente por van Hulst *et al.*¹⁸⁶, que cada receptor infectado tinha a chance de transmissão secundária via sexual, de acordo com a taxa básica reprodutiva que, no Brasil, para o ano de 2015, último dado publicado era de 1,72¹⁸⁷.

Em relação à pré-existência da infecção viral, antes da transfusão do hemoderivado infectado, foi utilizada a prevalência de cada vírus na população em geral. Para o HIV, a sua notificação compulsória no Brasil somente se deu a partir de 2014⁸⁴, o que anteriormente a notificação era somente para casos de AIDS. Verificando as informações de UNAIDS, vê-se que a prevalência do HIV na população adulta brasileira para o ano de 2017 era de 0,6%¹⁸⁸. Para o HCV, a prevalência estimada do vírus no Brasil, entre a população em geral em estudo que avaliou o período 2005-2009, era de 1,38%¹⁸⁹.

Para o HBV, a susceptibilidade de infecção através dos hemoderivados contaminados estava diretamente relacionada com a cobertura vacinal. De acordo com os dados brasileiros para o período 2010-2014, a cobertura vacinal das três doses para o HBV no Brasil é de 49%¹⁹⁰ - assim, o risco de uma pessoa poder ser infectada seria de 51%, de acordo com a equação exigida pelo modelo.

Abaixo, encontra-se o esboço geral do modelo de decisão:

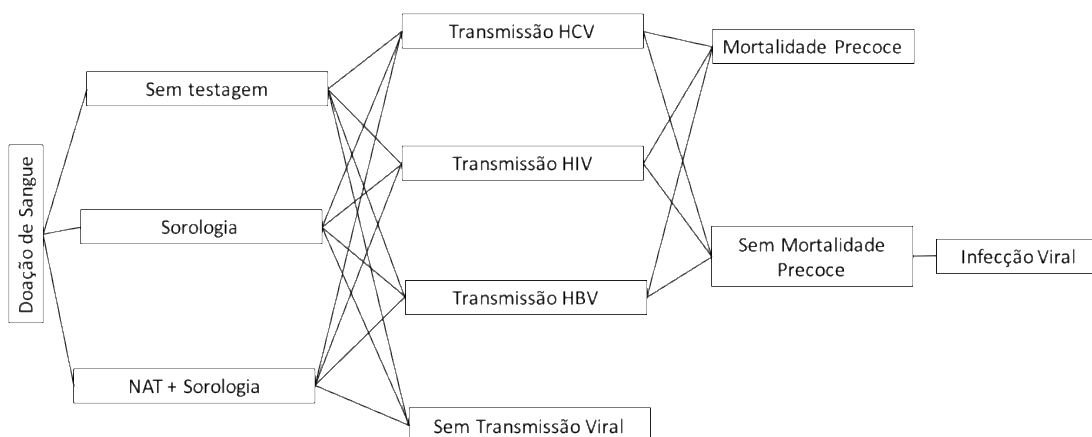


Figura 9 - Esboço do Modelo de decisão proposto.

Por meio da conversa com os especialistas clínicos e análise da literatura disponível, foi possível desenvolver os seguintes modelos de doença e suas probabilidades de progressão até o desfecho “morte” ou “cura/remissão” para HCV (fig. 10-11), HBV (fig. 12) e HIV (fig.13). Após o desenvolvimento dos modelos, foram identificados os itens médicos diretos para cada estado da doença e, assim, levantar os custos pelas plataformas oficiais do governo brasileiro^{191,192}, uma vez que a perspectiva deste trabalho é o SUS. Estes custos foram, posteriormente, agrupados e utilizados para popular o modelo *on-line*¹⁷¹.

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções 2017¹⁸³ preconiza o início de tratamento terapêutico para os graus de fibrose a partir de F2. A presença de cirrose também vai aumentando gradativamente a partir deste grau até o grau F4, no qual é encontrado em praticamente 100% dos pacientes. Assim, a partir de F3, o intuito dos tratamentos atuais é eliminar a infecção viral e bloquear ou reduzir, ainda em estudo, o desenvolvimento e estados mais avançados

da doença, como cirrose descompensada, hepatocarcinoma, transplantes e os custos extras gerados por eles.

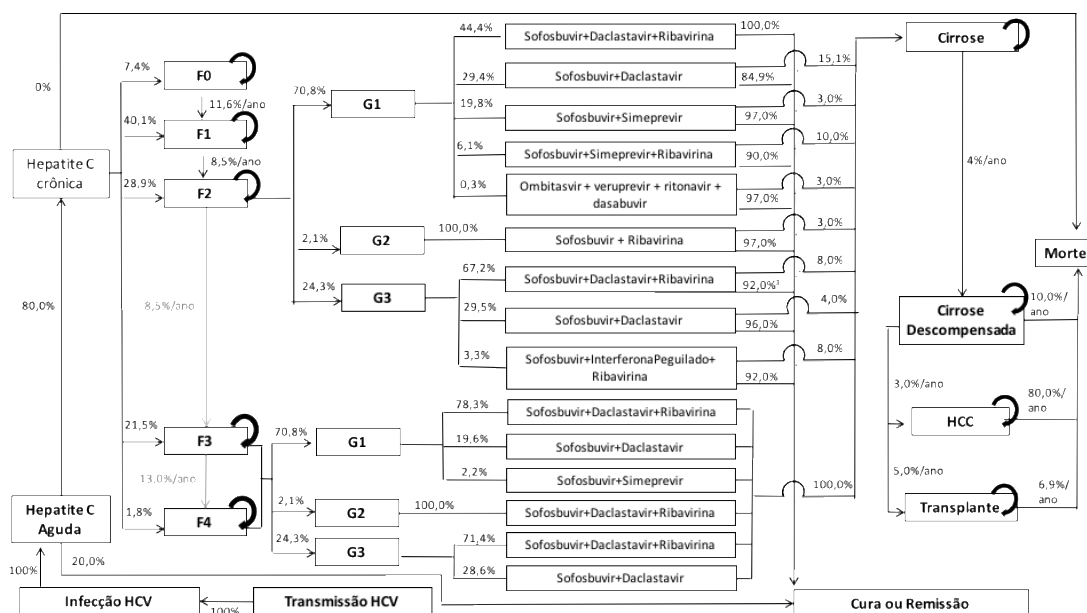


Figura 10 - Modelo brasileiro estendido para infecções por HCV 183,184,200–203,189,193–199.

Foi considerado, para facilitar a análise, que todos os pacientes F3 e F4 seriam curados da infecção viral, porém eram cirróticos e continuariam o acompanhamento mais próximo para um possível avanço da doença. Para F2, utilizou-se a eficácia clínica dos medicamentos atuais disponibilizados pelo governo brasileiro e na falha terapêutica, o paciente seguiria para cirrose e avanço da doença.

Devido à complexidade de tratamento da infecção do HCV e os custos e eficácias entre os diferentes genótipos muito similares para o tratamento dos pacientes não cirróticos (12 semanas) e dos pacientes cirróticos (24 semanas), os tratamentos foram agrupados nestes dois grupos (fig.11) e os custos obtidos em uma média ponderada. O único esquema terapêutico diferente dos demais foi Ombitasvir

+ veruprevir + ritonavir + dasabuvir, que apresentou um custo 3,76 vezes superior aos demais. Porém, este esquema somente foi incluído no final de 2017, e, por isto, apresenta-se ainda com uma porcentagem de utilização pequena, 0,3% dos pacientes F2 com genótipo G1 (Fig.10), não inviabilizando, assim, este agrupamento. Este custo mais elevado foi, entretanto, utilizado na análise de sensibilidade, mimetizando que 100% dos pacientes utilizassem esta opção terapêutica, ou seja, seria um possível maior custo observado.

Os dados de utilização para os diferentes esquemas terapêuticos para a infecção pelo HCV, dados ainda não publicados, foram obtidos da base de dados do HCSP para o ano de 2017, por meio de comunicação verbal com Dr. Mário Guimarães Pessoa.

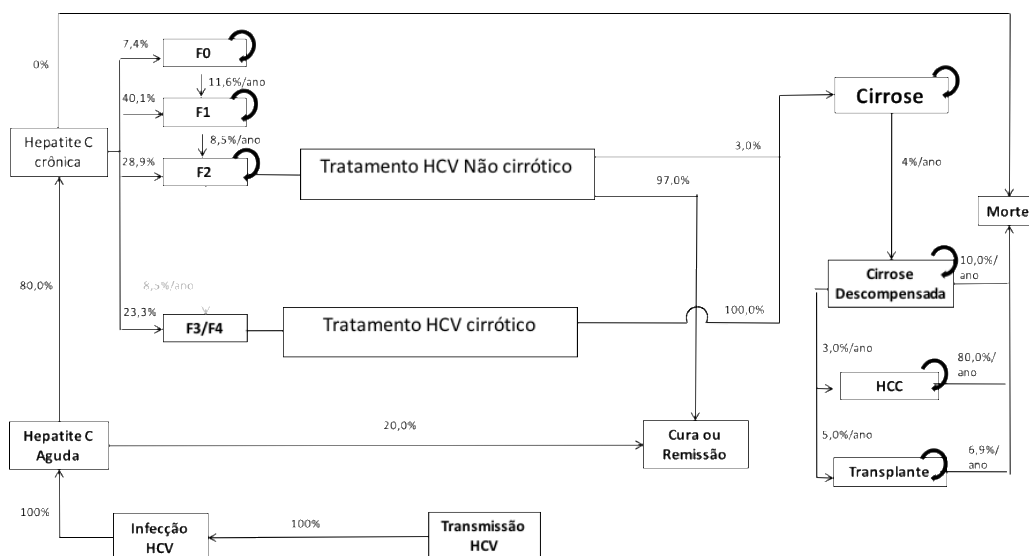


Figura 11 - Modelo brasileiro simplificado para infecções por HCV.

Em relação a infecção pelo HBV, também seguiu-se o determinado pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite B e Coinfecções¹⁸² para auxílio na estruturação do modelo e das opções terapêuticas. Devido à singularidade

da infecção para os diferentes marcadores, manteve-se o modelo inicialmente proposto em sua totalidade (fig.12).

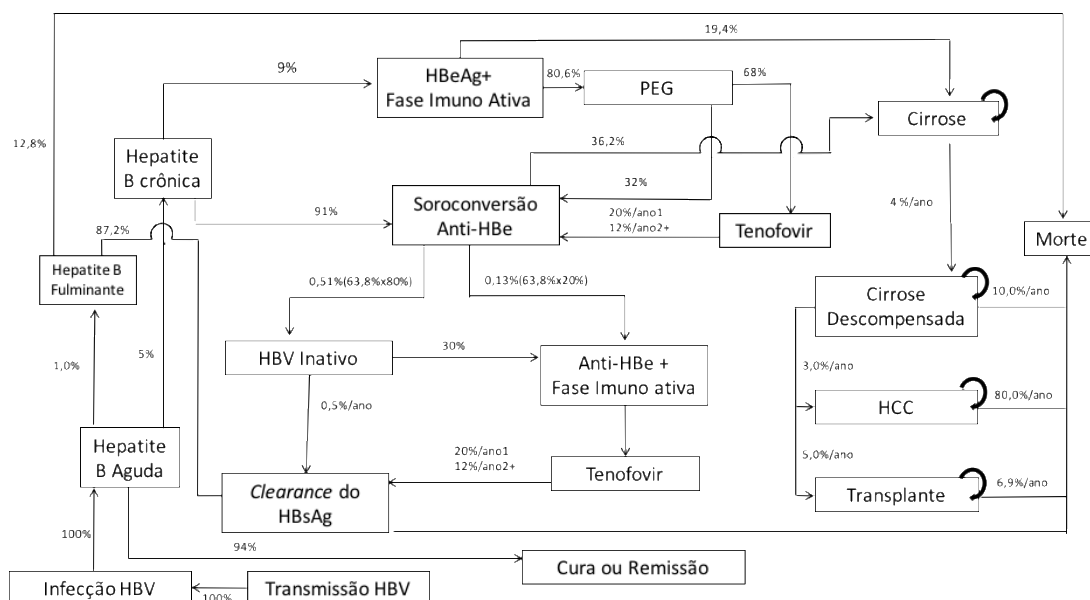


Figura 12 - Modelo brasileiro para infecções por HBV ^{185,202,204–211}.

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos¹⁸¹ foi utilizado como base para desenvolvimento do modelo (fig. 13) para a infecção para este vírus. Como o início do tratamento independente da carga viral e níveis de células T CD4+, garantido pelo SUS, somente começou a menos de um ano, os dados são, ainda, muito preliminares.

Em comunicação verbal com Dr. Ricardo Sobhie Diaz, obteve-se a informação de que, aproximadamente, 12% dos pacientes *naïves* vão precisar em um ano de genotipagem por possível falha viral, porém, em somente 50% dos casos é confirmado como uma resistência terapêutica. Para os demais casos, realiza-se um ajuste terapêutico e reforço da adesão ao tratamento.

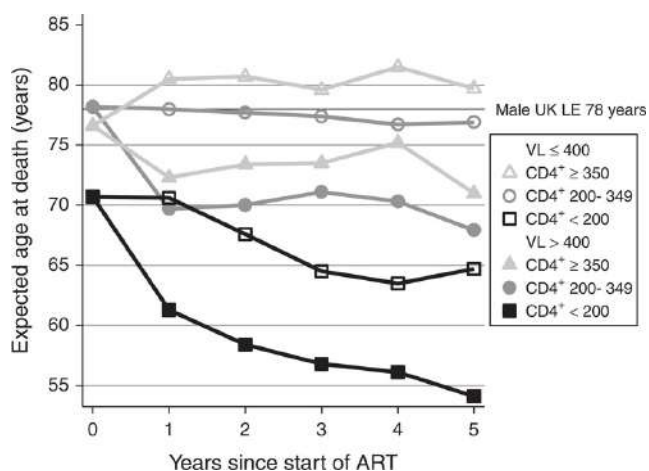


Figura 14 - Expectativa da idade de morte de um homem de 35 anos em diferentes durações de terapia antirretroviral, de acordo com a contagem de células T CD4+ (CD4+) e carga viral (CV), comparado à população em geral²¹³.

Ao verificar estas curvas de expectativa de vida, pode-se indiretamente calcular a taxa anual de mortalidade para cada um dos grupos (Tabela 11), que foi utilizada no modelo para o HIV (fig.13), ao analisar a idade de mortalidade no ano zero até o ano cinco.

Tabela 11 - Cálculo da probabilidade anual de morte de um paciente infectado por HIV em diferentes cenários de carga viral (CV) e células T CD4+ (CD4+).

	CV > 400 cópias/ml CD4+ < 200 células/μl	CV > 400 cópias/ml CD4+ 200-349 células/μl	CV > 400 cópias/ml CD4+ > 350 células/μl
2010	71	78	77
2015	54	67	71
CAGR	-5,33%	-2,99%	-1,61%

Independente da mortalidade devido à possível infecção viral para cada um dos vírus analisados, ainda é imprescindível levar em consideração que há a probabilidade de morte por causas externas e relacionadas a cada idade, que não estão diretamente relacionadas ao vírus. Assim, por meio de relatório do IBGE²¹⁶

para o ano de 2016 (Tabela 12), pode-se verificar a probabilidade de morte para pessoas de ambos os sexos e para cada faixa etária.

Tabela 12 - Tábua Abreviada de Mortalidade para ambos os sexos, segundo os grupos quinquenais de idade - Brasil – 2010.

Idades	Probabilidades de Morte
<1 ano	0,01674
1-4 anos	0,00273
5-9 anos	0,00150
10-14 anos	0,00180
15-19 anos	0,00597
20-24 anos	0,00862
25-29 anos	0,00899
30-34 anos	0,01017
35-39 anos	0,01236
40-44 anos	0,01665
45-49 anos	0,02379
50-54 anos	0,03422
55-59 anos	0,04848
60-64 anos	0,06840
65-69 anos	0,10075
70-74 anos	0,15011
75-79 anos	0,22235
80-84 anos	0,32451
85-89 anos	0,46296
90-94 anos	0,56226
95-99 anos	0,69487
> 100 anos	1,00000

Fonte: ²¹⁶

8.3.2 Testes Sorológicos e NAT para HIV, HCV e HBV

Foram utilizados os dados de sensibilidade e especificidade dos SR e NAT registrados nacionalmente pela ANVISA para a triagem de sangue. Quando os dados não estavam disponíveis localmente, foram considerados dados internacionais de eficácia e efetividade. Ainda, foi utilizado o protocolo atual para triagem de sangue no Brasil para definição das estratégias da análise⁹:

- a) Sem qualquer triagem da doação de sangue - “Não Fazer Nada”;
- b) Somente a triagem sorológica convencional - HIV Ab + HCV Ab + HBsAg;

- c) Somente a triagem sorológica mais sensível - HIV Combo + HCV Combo + HBsAg;
- d) A triagem pelo NAT em *mini-pools* de seis amostras individuais (MP6) +SR;
- e) A triagem pelo NAT em amostras individuais (ID-NAT) + SR.

8.3.3 Custos e consequências

Por meio de pesquisas nos bancos de dados oficiais do governo brasileiro^{191,192}, foram obtidos, para o ano de 2018, todos os custos para os itens médicos diretos e para os estados de saúde mencionados anteriormente, com base na edição mais recente dos protocolos clínicos de diretrizes terapêuticas para as hepatites virais e HIV/AIDS¹⁸¹⁻¹⁸³.

Estes dados, foram adicionados ao modelo *on-line* para a AES, parte desta tese de ATS.

Tabela 13 - Custos médicos para o histórico de uma infecção pelo HCV sob a perspectiva do SUS.

Hepatite C Crônica		Quantidades Anuais	Valor unitário (R\$)	Valor Total (R\$)	F0	Quantidades Anuais	Valor unitário (R\$)	Valor Total (R\$)	F1	Quantidades Anuais	Valor unitário (R\$)	Valor Total (R\$)
		2	10,00	20,00	Consultas médicas	2	10,00	20,00	Consultas médicas	2	10,00	20,00
		1	18,55	18,55								
		1	18,55	18,55								
		1	18,55	18,55	TSH/T4L	1	13,20	13,20	TSH/T4L	1	13,20	13,20
		1	18,55	18,55	Lípidios (colesterol total e frações)	1	8,87	8,87	Lípidios (colesterol total e frações)	1	8,87	8,87
		1	10,00	10,00	Triglicérides	1	3,51	3,51	Triglicérides	1	3,51	3,51
		2	31,72	63,44	Coagulograma	2	13,96	27,92	Coagulograma	2	13,96	27,92
		3	37,00	111,00	Na (sódio)	2	1,85	3,70	Na (sódio)	2	1,85	3,70
		1	8,87	8,87	K (potássio)	2	1,85	3,70	K (potássio)	2	1,85	3,70
		1	3,51	3,51	Ureia	2	1,85	3,70	Ureia	2	1,85	3,70
		1	15,59	15,59	Clearance Creatinina	2	3,51	7,02	Clearance Creatinina	2	3,51	7,02
		1	58,61	58,61	AST/TGO	2	2,01	4,02	AST/TGO	2	2,01	4,02
		1	13,20	13,20	ALT/TGP	2	2,01	4,02	ALT/TGP	2	2,01	4,02
		2	13,96	27,92	Fosfatase alcalina	2	2,01	4,02	Fosfatase alcalina	2	2,01	4,02
		2	1,85	3,70	gama glutamil transferase	2	3,51	7,02	gama glutamil transferase	2	3,51	7,02
		2	1,85	3,70	Bilirrubina total e frações	2	2,01	4,02	Bilirrubina total e frações	2	2,01	4,02
		2	1,85	3,70	Ureia tipo 1	1	3,70	3,70	Ureia tipo 1	1	3,70	3,70
		2	3,51	7,02	Proteína total e frações	2	1,85	3,70	Proteína total e frações	2	1,85	3,70
		2	2,01	4,02	Glicemia de jejum	2	1,85	3,70	Glicemia de jejum	2	1,85	3,70
		2	2,01	4,02	Hemograma	2	4,11	8,22	Hemograma	2	4,11	8,22
		2	2,01	4,02	Creatinina	2	1,85	3,70	Elastografia hepática	1	37,95	37,95
		2	3,51	7,02	Elastografia hepática	1	37,95	37,95	Endoscopia digestiva alta	1	180,00	180,00
		2	2,01	4,02	Endoscopia digestiva alta	1	180,00	180,00				
		2	2,01	4,02								
		2	3,70	7,40								
		2	1,85	3,70								
		2	1,85	3,70								
		2	4,11	8,22								
		1	37,95	37,95								
		1	71,15	71,15								
		2	37,95	75,90								
		1	180,00	180,00								
		1	298,48	298,48								
		1	298,48	298,48								
				1134,06				355,69				355,69

continua

Tabela 13 - Custos médicos para o histórico de uma infecção pelo HCV sob a perspectiva do SUS.

F2	Quantidades Anuais	Valor unitário (R\$)	Valor Total (R\$)	F3	Quantidades Anuais	Valor unitário (R\$)	Valor Total (R\$)	F4	Quantidades Anuais	Valor unitário (R\$)	Valor Total (R\$)
			462,70				713,85				642,70
Consultas médicas	2	10	20,00	Consultas médicas	2	10	20,00	Consultas médicas	2	10	20,00
Ultrassonografia de abdome	2	24,2	48,40	Ultrassonografia de abdome	2	24,2	48,40	Ultrassonografia de abdome	2	24,2	48,40
				Biópsia hepática	1	71,15	71,15				
TSH/T4L	1	13,20	13,20	TSH/T4L	1	13,20	13,20	TSH/T4L	1	13,20	13,20
HCV-RNA quantitativo (carga viral)	1	58,61	58,61	HCV-RNA quantitativo (carga viral)	1	58,61	58,61	HCV-RNA quantitativo (carga viral)	1	58,61	58,61
Lípidios (colesterol total e frações)	1	8,87	8,87	Lípidios (colesterol total e frações)	1	8,87	8,87	Lípidios (colesterol total e frações)	1	8,87	8,87
Triglicérides	1	3,51	3,51	Triglicérides	1	3,51	3,51	Triglicérides	1	3,51	3,51
Coagulograma	2	13,96	27,92	Coagulograma	2	13,96	27,92	Coagulograma	2	13,96	27,92
Na (sódio)	2	1,85	3,70	Na (sódio)	2	1,85	3,70	Na (sódio)	2	1,85	3,70
K (potássio)	2	1,85	3,70	K (potássio)	2	1,85	3,70	K (potássio)	2	1,85	3,70
Ureia	2	1,85	3,70	Ureia	2	1,85	3,70	Ureia	2	1,85	3,70
Clearance Creatinina	2	3,51	7,02	Clearance Creatinina	2	3,51	7,02	Clearance Creatinina	2	3,51	7,02
AST/TGO	2	2,01	4,02	AST/TGO	2	2,01	4,02	AST/TGO	2	2,01	4,02
ALT/TGP	2	2,01	4,02	ALT/TGP	2	2,01	4,02	ALT/TGP	2	2,01	4,02
Fosfatase alcalina	2	2,01	4,02	Fosfatase alcalina	2	2,01	4,02	Fosfatase alcalina	2	2,01	4,02
gama glutamil transferase	2	3,51	7,02	gama glutamil transferase	2	3,51	7,02	gama glutamil transferase	2	3,51	7,02
Bilirrubina total e frações	2	2,01	4,02	Bilirrubina total e frações	2	2,01	4,02	Bilirrubina total e frações	2	2,01	4,02
Urina tipo 1	1	3,70	3,70	Urina tipo 1	1	3,70	3,70	Urina tipo 1	1	3,70	3,70
Proteína total e frações	2	1,85	3,70	Proteína total e frações	2	1,85	3,70	Proteína total e frações	2	1,85	3,70
Glicemia de jejum	2	1,85	3,70	Glicemia de jejum	2	1,85	3,70	Glicemia de jejum	2	1,85	3,70
Hemograma	2	4,11	8,22	Hemograma	2	4,11	8,22	Hemograma	2	4,11	8,22
Creatinina	2	1,85	3,70	Creatinina	2	1,85	3,70	Creatinina	2	1,85	3,70
Endoscopia digestiva alta	1	180	180,00	Endoscopia digestiva alta	2	180	360,00	Endoscopia digestiva alta	2	180	360,00
Elastografia hepática	1	37,95	37,95	Elastografia hepática	1	37,95	37,95	Elastografia hepática	1	37,95	37,95

continua

Tabela 13 - Custos médicos para o histórico de uma infecção pelo HCV sob a perspectiva do SUS.

Genótipo 1 - 12sem Sofosbuvir+Daclastavir+Ribavirin	Quantidades Anuais	Valor unitário (R\$)	Valor Total (R\$)	Genótipo 1 - 12sem Sofosbuvir+Daclastavir	Quantidades Anuais	Valor unitário (R\$)	Valor Total (R\$)	Genótipo 1 - 12sem Sofosbuvir+Simeprevir	Quantidades Anuais	Valor unitário (R\$)	Valor Total (R\$)
21577,57											
Consultas médicas	2	10	20,00	Consultas médicas	2	10	20,00	Consultas médicas	2	10	20,00
Lípidios (colesterol total e frações)	1	8,87	8,87	Lípidios (colesterol total e frações)	1	8,87	8,87	Lípidios (colesterol total e frações)	1	8,87	8,87
Triglicérides	1	3,51	3,51	Triglicérides	1	3,51	3,51	Triglicérides	1	3,51	3,51
Creatinina	2	1,85	3,70	Creatinina	2	1,85	3,70	Creatinina	2	1,85	3,70
HCV-RNA quantitativo (carga viral)	3	58,61	175,83	HCV-RNA quantitativo (carga viral)	3	58,61	175,83	HCV-RNA quantitativo (carga viral)	3	58,61	175,83
Coagulograma	2	13,96	27,92	Coagulograma	2	13,96	27,92	Coagulograma	2	13,96	27,92
Na (sódio)	2	1,85	3,70	Na (sódio)	2	1,85	3,70	Na (sódio)	2	1,85	3,70
K (potássio)	2	1,85	3,70	K (potássio)	2	1,85	3,70	K (potássio)	2	1,85	3,70
Ureia	2	1,85	3,70	Ureia	2	1,85	3,70	Ureia	2	1,85	3,70
Clearance Creatinina	2	3,51	7,02	Clearance Creatinina	2	3,51	7,02	Clearance Creatinina	2	3,51	7,02
AST/TGO	2	2,01	4,02	AST/TGO	2	2,01	4,02	AST/TGO	2	2,01	4,02
ALT/TGP	2	2,01	4,02	ALT/TGP	2	2,01	4,02	ALT/TGP	2	2,01	4,02
Fosfatase alcalina	2	2,01	4,02	Fosfatase alcalina	2	2,01	4,02	Fosfatase alcalina	2	2,01	4,02
gama glutamil transferase	2	3,51	7,02	gama glutamil transferase	2	3,51	7,02	gama glutamil transferase	2	3,51	7,02
Bilirrubina total e frações	2	2,01	4,02	Bilirrubina total e frações	2	2,01	4,02	Bilirrubina total e frações	2	2,01	4,02
Urina tipo 1	1	3,70	3,70	Urina tipo 1	1	3,70	3,70	Urina tipo 1	1	3,70	3,70
Proteína total e frações	2	1,85	3,70	Proteína total e frações	2	1,85	3,70	Proteína total e frações	2	1,85	3,70
Glicemia de jejum	2	1,85	3,70	Glicemia de jejum	2	1,85	3,70	Glicemia de jejum	2	1,85	3,70
Hemograma	2	4,11	8,22	Hemograma	2	4,11	8,22	Hemograma	2	4,11	8,22
21530,53											
21958,93											
14562,24											
Sofosbuvir (cp 400 mg) - 1 cp/dia	84	173,36	14562,24	Sofosbuvir (cp 400 mg) - 1 cp/dia	84	173,36	14562,24	Sofosbuvir (cp 400 mg) - 1 cp/dia	84	173,36	14562,24
Daclatasvir (cp 60mg) - 1 cp/dia	84	79,38	6667,92	Daclatasvir (cp 60mg) - 1 cp/dia	84	79,38	6667,92	Simeprevir (cp 150mg) - 1cp/dia	84	84,48	7096,32
ribavirina (cp 250 mg) - 4 cps /dia	336	0,14	47,04								

continua

Tabela 13 - Custos médicos para o histórico de uma infecção pelo HCV sob a perspectiva do SUS.

Genótipo 1 - 24 sem SoroSbuvir+Daclatasvir	Quantidades Anuais	Valor unitário (R\$)	Valor Total (R\$)	Genótipo 1 - 24 sem SoroSbuvir+Simeprevir	Quantidades Anuais	Valor unitário (R\$)	Valor Total (R\$)	Genótipo 2 - 12 sem SoroSbuvir+RibaVirinA	Quantidades Anuais	Valor unitário (R\$)	Valor Total (R\$)
Consultas médicas	2	10	20,00	Consultas médicas	2	10	20,00	Consultas médicas	2	10	20,00
Lípidios (colesterol total e frações)	1	8,87	8,87	Lípidios (colesterol total e frações)	1	8,87	8,87	Lípidios (colesterol total e frações)	1	8,87	8,87
Triglicérides	1	3,51	3,51	Triglicérides	1	3,51	3,51	Triglicérides	1	3,51	3,51
Creatinina	2	1,85	3,70	Creatinina	2	1,85	3,70	Creatinina	2	1,85	3,70
HCV-RNA quantitativo (carga viral)	3	58,61	175,83	HCV-RNA quantitativo (carga viral)	3	58,61	175,83	HCV-RNA quantitativo (carga viral)	3	58,61	175,83
Coagulograma	2	13,96	27,92	Coagulograma	2	13,96	27,92	Coagulograma	2	13,96	27,92
Na (sódio)	2	1,85	3,70	Na (sódio)	2	1,85	3,70	Na (sódio)	2	1,85	3,70
K (potássio)	2	1,85	3,70	K (potássio)	2	1,85	3,70	K (potássio)	2	1,85	3,70
Ureia	2	1,85	3,70	Ureia	2	1,85	3,70	Ureia	2	1,85	3,70
Clearance Creatinina	2	3,51	7,02	Clearance Creatinina	2	3,51	7,02	Clearance Creatinina	2	3,51	7,02
AST/TGO	2	2,01	4,02	AST/TGO	2	2,01	4,02	AST/TGO	2	2,01	4,02
ALT/TGP	2	2,01	4,02	ALT/TGP	2	2,01	4,02	ALT/TGP	2	2,01	4,02
Fosfatase alcalina	2	2,01	4,02	Fosfatase alcalina	2	2,01	4,02	Fosfatase alcalina	2	2,01	4,02
gama glutamil transferase	2	3,51	7,02	gama glutamil transferase	2	3,51	7,02	gama glutamil transferase	2	3,51	7,02
Bilirrubina total e frações	2	2,01	4,02	Bilirrubina total e frações	2	2,01	4,02	Bilirrubina total e frações	2	2,01	4,02
Urina tipo 1	1	3,70	3,70	Urina tipo 1	1	3,70	3,70	Urina tipo 1	1	3,70	3,70
Proteína total e frações	2	1,85	3,70	Proteína total e frações	2	1,85	3,70	Proteína total e frações	2	1,85	3,70
Glicemia de jejum	2	1,85	3,70	Glicemia de jejum	2	1,85	3,70	Glicemia de jejum	2	1,85	3,70
Hemograma	2	4,11	8,22	Hemograma	2	4,11	8,22	Hemograma	2	4,11	8,22
SoroSbuvir (cp 400 mg) - 1 cp/dia	168	173,36	29124,48	SoroSbuvir (cp 400 mg) - 1 cp/dia	168	173,36	29124,48	SoroSbuvir (cp 400 mg) - 1 cp/dia	84	173,36	14562,24
Daclatasvir (cp 60mg) - 1 cp/dia	168	79,38	13335,84	Simeprevir (cp 150mg) - 1cp/dia	168	84,48	14192,64	ribaVirinA (cp 250 mg) - 4 cps/dia	336	0,14	47,04
			42760,69				43617,49				14809,65

continua

Tabela 13 - Custos médicos para o histórico de uma infecção pelo HCV sob a perspectiva do SUS.

Genótipo 2 - 24 sem Sofosbuvir+Daclatasvir+Ribavir	Quantidades Anuais	Valor unitário (R\$)	Valor Total (R\$)	Genótipo 3 - 12 sem Sofosbuvir+Daclatasvir+Ribavir	Quantidades Anuais	Valor unitário (R\$)	Valor Total (R\$)	Genótipo 3 - 12 sem Sofosbuvir+Daclatasvir	Quantidades Anuais	Valor unitário (R\$)	Valor Total (R\$)
			42854,77				21577,57				21530,53
Consultas médicas	2	10	20,00	Consultas médicas	2	10	20,00	Consultas médicas	2	10	20,00
Lípidios (colesterol total e frações)	1	8,87	8,87	Lípidios (colesterol total e frações)	1	8,87	8,87	Lípidios (colesterol total e frações)	1	8,87	8,87
Triglicérides	1	3,51	3,51	Triglicérides	1	3,51	3,51	Triglicérides	1	3,51	3,51
Creatinina	2	1,85	3,70	Creatinina	2	1,85	3,70	Creatinina	2	1,85	3,70
HCV-RNA quantitativo (carga viral)	3	58,61	175,83	HCV-RNA quantitativo (carga viral)	3	58,61	175,83	HCV-RNA quantitativo (carga viral)	3	58,61	175,83
Coagulograma	2	13,96	27,92	Coagulograma	2	13,96	27,92	Coagulograma	2	13,96	27,92
Na (sódio)	2	1,85	3,70	Na (sódio)	2	1,85	3,70	Na (sódio)	2	1,85	3,70
K (potássio)	2	1,85	3,70	K (potássio)	2	1,85	3,70	K (potássio)	2	1,85	3,70
Ureia	2	1,85	3,70	Ureia	2	1,85	3,70	Ureia	2	1,85	3,70
Clearance Creatinina	2	3,51	7,02	Clearance Creatinina	2	3,51	7,02	Clearance Creatinina	2	3,51	7,02
AST/AGO	2	2,01	4,02	AST/AGO	2	2,01	4,02	AST/AGO	2	2,01	4,02
ALT/TGP	2	2,01	4,02	ALT/TGP	2	2,01	4,02	ALT/TGP	2	2,01	4,02
Fosfatase alcalina	2	2,01	4,02	Fosfatase alcalina	2	2,01	4,02	Fosfatase alcalina	2	2,01	4,02
gama glutamil transferase	2	3,51	7,02	gama glutamil transferase	2	3,51	7,02	gama glutamil transferase	2	3,51	7,02
Bilirubina total e frações	2	2,01	4,02	Bilirubina total e frações	2	2,01	4,02	Bilirubina total e frações	2	2,01	4,02
Urina tipo 1	1	3,70	3,70	Urina tipo 1	1	3,70	3,70	Urina tipo 1	1	3,70	3,70
Proteína total e frações	2	1,85	3,70	Proteína total e frações	2	1,85	3,70	Proteína total e frações	2	1,85	3,70
Glicemia de jejum	2	1,85	3,70	Glicemia de jejum	2	1,85	3,70	Glicemia de jejum	2	1,85	3,70
Hemograma	2	4,11	8,22	Hemograma	2	4,11	8,22	Hemograma	2	4,11	8,22
			29124,48				14562,24				14562,24
Sofosbuvir (cp 400 mg) - 1 cp/dia	168	173,36	29124,48	Sofosbuvir (cp 400 mg) - 1 cp/dia	84	173,36	14562,24	Sofosbuvir (cp 400 mg) - 1 cp/dia	84	173,36	14562,24
ribavirina (cp 250 mg) - 4 cps/dia	672	0,14	94,08	Daclatasvir (cp 60mg) - 1 cp/dia	84	79,38	6667,92	Daclatasvir (cp 60mg) - 1 cp/dia	84	79,38	6667,92
Daclatasvir (cp 60mg) - 1 cp/dia	168	79,38	13335,84	ribavirina (cp 250 mg) - 4 cps/dia	336	0,14	47,04				

continua

Tabela 13 - Custos médicos para o histórico de uma infecção pelo HCV sob a perspectiva do SUS.

Genótipo 3 - 12 sem Sofosbuvir+Ribavirina+Interferon eguilado	Quantidades Anuais	Valor unitário (R\$)	Valor Total (R\$)	Genótipo 3 - 24 sem Sofosbuvir+Daclatasvir	Quantidades Anuais	Valor unitário (R\$)	Valor Total (R\$)	Genótipo 3 - 24 sem Sofosbuvir+Daclatasvir	Quantidades Anuais	Valor unitário (R\$)	Valor Total (R\$)
			22772,05				42854,77				42760,69
Consultas médicas	2	10	20,00	Consultas médicas	2	10	20,00	Consultas médicas	2	10	20,00
Lípidios (colesterol total e frações)	1	8,87	8,87	Lípidios (colesterol total e frações)	1	8,87	8,87	Lípidios (colesterol total e frações)	1	8,87	8,87
Triglicérides	1	3,51	3,51	Triglicérides	1	3,51	3,51	Triglicérides	1	3,51	3,51
Creatinina	2	1,85	3,70	Creatinina	2	1,85	3,70	Creatinina	2	1,85	3,70
HCV-RNA quantitativo (carga viral)	3	58,61	175,83	HCV-RNA quantitativo (carga viral)	3	58,61	175,83	HCV-RNA quantitativo (carga viral)	3	58,61	175,83
Coagulograma	2	13,96	27,92	Coagulograma	2	13,96	27,92	Coagulograma	2	13,96	27,92
Na (sódio)	2	1,85	3,70	Na (sódio)	2	1,85	3,70	Na (sódio)	2	1,85	3,70
K (potássio)	2	1,85	3,70	K (potássio)	2	1,85	3,70	K (potássio)	2	1,85	3,70
Ureia	2	1,85	3,70	Ureia	2	1,85	3,70	Ureia	2	1,85	3,70
Clarence Creatinina	2	3,51	7,02	Clarence Creatinina	2	3,51	7,02	Clarence Creatinina	2	3,51	7,02
AST/GO	2	2,01	4,02	AST/GO	2	2,01	4,02	AST/GO	2	2,01	4,02
ALT/GO	2	2,01	4,02	ALT/GO	2	2,01	4,02	ALT/GO	2	2,01	4,02
Fosfatase alcalina	2	2,01	4,02	Fosfatase alcalina	2	2,01	4,02	Fosfatase alcalina	2	2,01	4,02
gama glutamil transferase	2	3,51	7,02	gama glutamil transferase	2	3,51	7,02	gama glutamil transferase	2	3,51	7,02
Bilirrubina total e frações	2	2,01	4,02	Bilirrubina total e frações	2	2,01	4,02	Bilirrubina total e frações	2	2,01	4,02
Urina tipo 1	1	3,70	3,70	Urina tipo 1	1	3,70	3,70	Urina tipo 1	1	3,70	3,70
Proteína total e frações	2	1,85	3,70	Proteína total e frações	2	1,85	3,70	Proteína total e frações	2	1,85	3,70
Glicemia de jejum	2	1,85	3,70	Glicemia de jejum	2	1,85	3,70	Glicemia de jejum	2	1,85	3,70
Hemograma	2	4,11	8,22	Hemograma	2	4,11	8,22	Hemograma	2	4,11	8,22
			14562,24				29124,48				29124,48
Sofosbuvir (cp 400 mg) - 1 cp/dia	84	173,36	14562,24	Sofosbuvir (cp 400 mg) - 1 cp/dia	168	173,36	29124,48	Sofosbuvir (cp 400 mg) - 1 cp/dia	168	173,36	29124,48
alfapeginterferona (180 mcg/semana) - valor/mg	2160	3,64	7862,40	Daclatasvir (cp 60mg) - 1 cp/dia	168	79,38	13335,84	Daclatasvir (cp 60mg) - 1 cp/dia	168	79,38	13335,84
ribavirina (cp 250 mg) - 4 cps/dia	336	0,14	47,04	ribavirina (cp 250 mg) - 4 cps/dia	672	0,14	94,08				

continua

Tabela 13 - Custos médicos para o histórico de uma infecção pelo HCV sob a perspectiva do SUS.

Transplante ano 1	Quantidades Anuais	Valor unitário (R\$)	Valor Total (R\$)	Transplante ano 2	Quantidades Anuais	Valor unitário (R\$)	Valor Total (R\$)
			73564,65				447,24
Consultas médicas	2	10,00	20,00	Consultas médicas	2	10	20,00
Biópsia hepática	0,33	71,15	23,48	Biópsia hepática	0,33	71,15	23,48
Ultrassonografia de abdome total	2	37,95	75,90	Ultrassonografia de abdome total	2	37,95	75,90
TSH/T4L	1	13,20	13,20	TSH/T4L	1	13,20	13,20
Lípidios (colesterol total e frações)	1	8,87	8,87	Lípidios (colesterol total e frações)	1	8,87	8,87
Triglicérides	1	3,51	3,51	Triglicérides	1	3,51	3,51
Coagulograma	2	13,96	27,92	Coagulograma	2	13,96	27,92
Na (sódio)	2	1,85	3,70	Na (sódio)	2	1,85	3,70
K (potássio)	2	1,85	3,70	K (potássio)	2	1,85	3,70
Ureia	2	1,85	3,70	Ureia	2	1,85	3,70
Clarence Creatinina	2	3,51	7,02	Clarence Creatinina	2	3,51	7,02
AST/TGO	2	2,01	4,02	AST/TGO	2	2,01	4,02
ALT/TGP	2	2,01	4,02	ALT/TGP	2	2,01	4,02
Fosfatase alcalina	2	2,01	4,02	Fosfatase alcalina	2	2,01	4,02
gama glutamil transferase	2	3,51	7,02	gama glutamil transferase	2	3,51	7,02
Bilirrubina total e frações	2	2,01	4,02	Bilirrubina total e frações	2	2,01	4,02
Urina tipo 1	1	3,70	3,70	Urina tipo 1	1	3,70	3,70
Proteína total e frações	2	1,85	3,70	Proteína total e frações	2	1,85	3,70
Glicemia de jejum	2	1,85	3,70	Glicemia de jejum	2	1,85	3,70
Hemograma	2	4,11	8,22	Hemograma	2	4,11	8,22
Creatinina	2	1,85	3,70	Creatinina	2	1,85	3,70
Endoscopia digestiva alta	1	180,00	180,00	Endoscopia digestiva alta	1	180	180,00
alfafetoproteína	2	15,06	30,12	alfafetoproteína	2	15,06	30,12
Exames para inclusão em lista de candidatos a transplante	1	318,52	318,52				
retirada de fígado	1	2.340,00	2.340,00				
Transplante de fígado (órgão de doador falecido)	1	68.838,89	68.838,89				
Acompanhamento de paciente transplantado	12	135,00	1.620,00				

conclusão

Devido à escolha de simplificação do modelo de história da infecção do HCV sob a perspectiva brasileira, foi necessário o conhecimento da utilização dos diferentes esquemas terapêuticos para obter um custo médio ponderado que foi utilizado no modelo.

Assim, foi levantado para o ano de 2017, com o auxílio do Dr. Mário Pessoa, os diferentes esquemas terapêuticos utilizados nos pacientes do HCSP (fig.15).

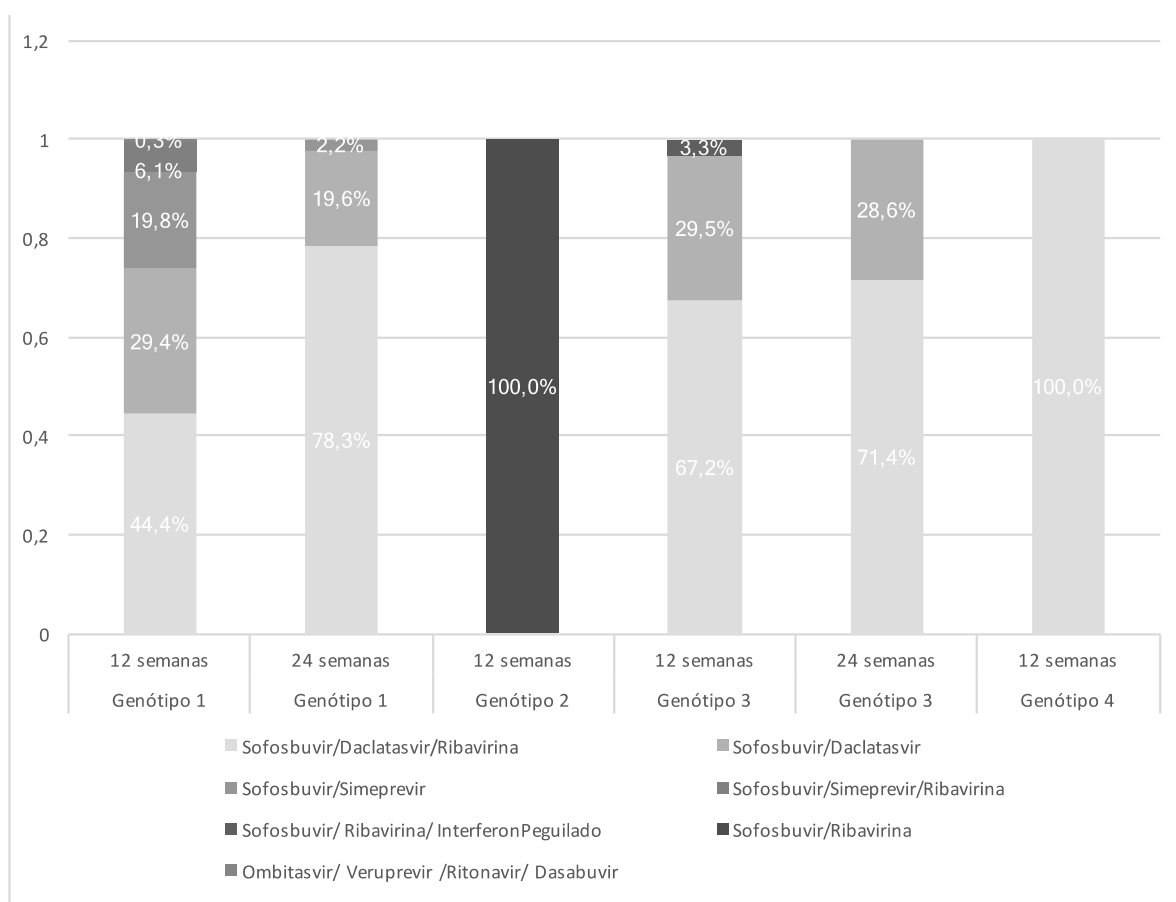


Figura 15 - Perfil de tratamento para o HCV dos pacientes do HC/FMUSP para o ano de 2017.

Verifica-se que o esquema terapêutico mais utilizado, independente do genótipo e grau de cirrose hepática, foi Sofosbuvir+Daclastavir+Ribavirina. O custo deste esquema terapêutico encontra-se na média das demais opções. Ombitarvir +

Veruprevir + Ritonavir + Dasabuvir (ViekiraPak) foi o esquema terapêutico menos utilizado (0,3% dos pacientes genótipo 1 tratados 12 semanas) e é o de maior custo, ou seja R\$ 82.672,45 (Tabela 13).

A baixa utilização desta terapia deve-se à sua entrada nos protocolos públicos de tratamento¹⁸³ no final de 2017 e, provavelmente, sua utilização aumentará em 2018, substituindo alguns dos esquemas atuais que apresentam mesma indicação e aprovação no Brasil. Assim, seu custo foi utilizado como o valor máximo da análise de sensibilidade para o parâmetro tratamento de hepatite viral.

Em relação a infecção pelo HBV, por meio do histórico natural da doença, como já explicado, e o protocolo atual de tratamento da infecção pelo vírus, foi possível calcular o custo para cada estágio da doença, como pode-se observar na tabela a seguir:

Tabela 14 - Custos médicos para o histórico de uma infecção pelo HBV sob a perspectiva do SUS.

Hepatite B Crônica	Quantidades Anuais		Valor unitário (R\$)		Valor Total (R\$)		HBeAg+ Fase Imuno Ativa	Quantidades Anuais		Valor unitário (R\$)		Valor Total (R\$)		Soroconversão Anti-HBe	Quantidades Anuais		Valor unitário (R\$)		Valor Total (R\$)	
	Quantidades Anuais	Valor unitário (R\$)	Valor unitário (R\$)	Valor Total (R\$)	Quantidades Anuais	Valor unitário (R\$)		Valor unitário (R\$)	Valor Total (R\$)	Quantidades Anuais	Valor unitário (R\$)	Valor unitário (R\$)	Valor Total (R\$)		Quantidades Anuais	Valor unitário (R\$)	Valor unitário (R\$)	Valor Total (R\$)		
Consultas médicas	3	10,00	30,00	30,00	3	10	30,00	30,00	3	10	30,00	30,00	3	10	30,00	30,00	3	10	30,00	30,00
Anti-HAV IgG	1	18,55	18,55	18,55	1	84,49	84,49	84,49	1	84,49	84,49	84,49	1	84,49	84,49	84,49	1	84,49	84,49	84,49
Anti-HDV	1	18,55	18,55	18,55	2	4,11	8,22	8,22	2	4,11	8,22	8,22	2	4,11	8,22	8,22	2	4,11	8,22	8,22
Anti-HCV	1	18,55	18,55	18,55	2	13,96	27,92	27,92	2	13,96	27,92	27,92	2	13,96	27,92	27,92	2	13,96	27,92	27,92
Anti-HIV	1	10,00	10,00	10,00	2	1,85	3,70	3,70	2	1,85	3,70	3,70	2	1,85	3,70	3,70	2	1,85	3,70	3,70
HBsAg	1	18,55	18,55	18,55	2	1,85	3,70	3,70	2	1,85	3,70	3,70	2	1,85	3,70	3,70	2	1,85	3,70	3,70
Anti-HBs	1	18,55	18,55	18,55	2	1,85	3,70	3,70	2	1,85	3,70	3,70	2	1,85	3,70	3,70	2	1,85	3,70	3,70
HBeAg	1	18,55	18,55	18,55	2	1,85	3,70	3,70	2	1,85	3,70	3,70	2	1,85	3,70	3,70	2	1,85	3,70	3,70
Anti-Hbe	1	18,55	18,55	18,55	2	2,01	4,02	4,02	2	2,01	4,02	4,02	2	2,01	4,02	4,02	2	2,01	4,02	4,02
Endoscopia Digestiva Alta	1	180,00	180,00	180,00	2	2,01	4,02	4,02	2	2,01	4,02	4,02	2	2,01	4,02	4,02	2	2,01	4,02	4,02
Biopsia Hepática	1	71,15	71,15	71,15	2	2,01	4,02	4,02	2	2,01	4,02	4,02	2	2,01	4,02	4,02	2	2,01	4,02	4,02
Elastografia hepática	1	37,95	37,95	37,95	2	3,70	7,40	7,40	2	3,70	7,40	7,40	2	3,70	7,40	7,40	2	3,70	7,40	7,40
Hemograma	2	4,11	8,22	8,22	2	1,85	3,70	3,70	2	1,85	3,70	3,70	2	1,85	3,70	3,70	2	1,85	3,70	3,70
Coagulograma	2	13,96	27,92	27,92	2	1,85	3,70	3,70	2	1,85	3,70	3,70	2	1,85	3,70	3,70	2	1,85	3,70	3,70
AST/TGO	2	2,01	4,02	4,02	1	18,55	18,55	18,55	1	18,55	18,55	18,55	1	18,55	18,55	18,55	1	18,55	18,55	18,55
ALT/TGP	2	2,01	4,02	4,02	1	18,55	18,55	18,55	1	18,55	18,55	18,55	1	18,55	18,55	18,55	1	18,55	18,55	18,55
Fosfatase Alcalina	2	2,01	4,02	4,02	1	18,55	18,55	18,55	1	18,55	18,55	18,55	1	18,55	18,55	18,55	1	18,55	18,55	18,55
Glicemia de Jejum	2	2,01	4,02	4,02	1	18,55	18,55	18,55	1	18,55	18,55	18,55	1	18,55	18,55	18,55	1	18,55	18,55	18,55
Proteína total/Albumina	2	1,85	3,70	3,70	1	18,55	18,55	18,55	1	18,55	18,55	18,55	1	18,55	18,55	18,55	1	18,55	18,55	18,55
TSH/T4L	2	1,85	3,70	3,70	1	13,20	13,20	13,20	1	13,20	13,20	13,20	1	13,20	13,20	13,20	1	13,20	13,20	13,20
Sódio	2	1,85	3,70	3,70	2	1,85	3,70	3,70	2	1,85	3,70	3,70	2	1,85	3,70	3,70	2	1,85	3,70	3,70
Potássio	2	1,85	3,70	3,70	2	1,85	3,70	3,70	2	1,85	3,70	3,70	2	1,85	3,70	3,70	2	1,85	3,70	3,70
Ureia	2	1,85	3,70	3,70	2	1,85	3,70	3,70	2	1,85	3,70	3,70	2	1,85	3,70	3,70	2	1,85	3,70	3,70
Creatinina	2	1,85	3,70	3,70	2	1,85	3,70	3,70	2	1,85	3,70	3,70	2	1,85	3,70	3,70	2	1,85	3,70	3,70
Urina Tipo I	2	3,70	7,40	7,40	2	3,70	7,40	7,40	2	3,70	7,40	7,40	2	3,70	7,40	7,40	2	3,70	7,40	7,40
Clearance de Creatinina	2	3,51	7,02	7,02	2	3,51	7,02	7,02	2	3,51	7,02	7,02	2	3,51	7,02	7,02	2	3,51	7,02	7,02
Carga Viral de HBV	2	84,49	168,98	168,98	2	84,49	168,98	168,98	2	84,49	168,98	168,98	2	84,49	168,98	168,98	2	84,49	168,98	168,98
Coletor Total e Frações	1	1,85	1,85	1,85	1	1,85	1,85	1,85	1	1,85	1,85	1,85	1	1,85	1,85	1,85	1	1,85	1,85	1,85
Triglicérides	1	3,51	3,51	3,51	1	3,51	3,51	3,51	1	3,51	3,51	3,51	1	3,51	3,51	3,51	1	3,51	3,51	3,51
Ferritina	1	15,59	15,59	15,59	1	15,59	15,59	15,59	1	15,59	15,59	15,59	1	15,59	15,59	15,59	1	15,59	15,59	15,59
Ferro Sérico	1	3,51	3,51	3,51	1	3,51	3,51	3,51	1	3,51	3,51	3,51	1	3,51	3,51	3,51	1	3,51	3,51	3,51
Saturação transferina	1	4,12	4,12	4,12	1	4,12	4,12	4,12	1	4,12	4,12	4,12	1	4,12	4,12	4,12	1	4,12	4,12	4,12
Ultrassonografia de abdome total	2	37,95	75,90	75,90	2	37,95	75,90	75,90	2	37,95	75,90	75,90	2	37,95	75,90	75,90	2	37,95	75,90	75,90
Bilirrubina total e frações	2	2,01	4,02	4,02	2	2,01	4,02	4,02	2	2,01	4,02	4,02	2	2,01	4,02	4,02	2	2,01	4,02	4,02
Vacina HAV	2	31,72	63,44	63,44	2	31,72	63,44	63,44	2	31,72	63,44	63,44	2	31,72	63,44	63,44	2	31,72	63,44	63,44

continua

Tabela 14 - Custos médicos para o histórico de uma infecção pelo HBV sob a perspectiva do SUS.

PEG	Valor unitário (R\$)		Valor Total (R\$)		Tenofovir	Valor unitário (R\$)		Valor Total (R\$)		HBV Inativo	Valor unitário (R\$)		Valor Total (R\$)	
	Quantidades Anuais	Valor unitário (R\$)	Quantidades Anuais	Valor Total (R\$)		Quantidades Anuais	Valor unitário (R\$)	Quantidades Anuais	Valor Total (R\$)		Quantidades Anuais	Valor unitário (R\$)	Quantidades Anuais	Valor unitário (R\$)
			31 825,03	922,93				320,35						
Consultas médicas	3	10	30,00	30,00	Consultas médicas	3	10	30,00	30,00	Consultas médicas	3	10	30,00	30,00
Carga Viral de HBV	1	84,49	84,49	84,49	Carga Viral de HBV	1	84,49	84,49	84,49	Carga Viral de HBV	1	84,49	84,49	84,49
Hemograma	4	4,11	16,44	16,44	Hemograma	4	4,11	16,44	16,44	Hemograma	2	4,11	8,22	8,22
Coagulograma	2	13,96	27,92	27,92	Coagulograma	2	13,96	27,92	27,92	Coagulograma	2	13,96	27,92	27,92
Sódio	2	1,85	3,70	3,70	Sódio	2	1,85	3,70	3,70	Sódio	2	1,85	3,70	3,70
Potássio	2	1,85	3,70	3,70	Potássio	2	1,85	3,70	3,70	Potássio	2	1,85	3,70	3,70
Ureia	2	1,85	3,70	3,70	Ureia	2	1,85	3,70	3,70	Ureia	2	1,85	3,70	3,70
Creatinina	2	1,85	3,70	3,70	Creatinina	2	1,85	3,70	3,70	Creatinina	2	1,85	3,70	3,70
AST/TGO	13	2,01	26,13	26,13	AST/TGO	13	2,01	26,13	26,13	AST/TGO	2	2,01	4,02	4,02
ALT/TGP	13	2,01	26,13	26,13	ALT/TGP	13	2,01	26,13	26,13	ALT/TGP	2	2,01	4,02	4,02
Bilirrubina total e frações	2	2,01	4,02	4,02	Bilirrubina total e frações	2	2,01	4,02	4,02	Bilirrubina total e frações	2	2,01	4,02	4,02
Urina Tipo I	2	3,70	7,40	7,40	Urina Tipo I	2	3,70	7,40	7,40	Urina Tipo I	2	3,70	7,40	7,40
Glicemia de Jejum	4	1,85	7,40	7,40	Glicemia de Jejum	4	1,85	7,40	7,40	Glicemia de Jejum	2	1,85	3,70	3,70
Proteína total/Albumina	2	1,85	3,70	3,70	Proteína total/Albumina	2	1,85	3,70	3,70	Proteína total/Albumina	2	1,85	3,70	3,70
alfa2microglobulina (180 mcg/semana) (valor/mcg)	8640	3,64	31.449,60	31.449,60	Tenofovir (300mg/dia)	365	1,5	547,50	547,50	alfa2microglobulina	1	15,06	15,06	15,06
TSH/T4L	4	13,20	52,80	52,80	TSH/T4L	4	13,20	52,80	52,80	Ultraassonografia de abdome total	2	37,95	75,90	75,90
HBsAg	1	18,55	18,55	18,55	HBsAg	1	18,55	18,55	18,55	HBsAg	1	18,55	18,55	18,55
Anti-HBs	1	18,55	18,55	18,55	Anti-HBs	1	18,55	18,55	18,55	Anti-HBs	1	18,55	18,55	18,55
HBcAg	1	18,55	18,55	18,55	HBcAg	1	18,55	18,55	18,55					
Anti-Hbe	1	18,55	18,55	18,55	Anti-Hbe	1	18,55	18,55	18,55					

continua

Tabela 14 - Custos médicos para o histórico de uma infecção pelo HBV sob a perspectiva do SUS.

Anti-Hbe + Fase Imuno Ativa	Quantidades Anuais	Valor unitário (R\$)	Valor Total (R\$)	Clareamento do HBsAg	Quantidades Anuais	Valor unitário (R\$)	Valor Total (R\$)	Hepatite B Fulminante	Quantidades Anuais	Valor unitário (R\$)	Valor Total (R\$)
			320,35				320,35				92895,72
Consultas médicas	3	10	30,00	Consultas médicas	3	10	30,00	Consultas médicas	3	10	30,00
Carga Viral de HBV	1	64,49	64,49	Carga Viral de HBV	1	64,49	64,49	Biopsia hepática	1	71,15	71,15
Hemograma	2	4,11	8,22	Hemograma	2	4,11	8,22	Ultrassonografia de abdome total	2	37,95	75,90
Coagulograma	2	13,96	27,92	Coagulograma	2	13,96	27,92	TSH/T4L	1	13,20	13,20
Sódio	2	1,85	3,70	Sódio	2	1,85	3,70	Lípidos (colesterol total e frações)	1	8,87	8,87
Potássio	2	1,85	3,70	Potássio	2	1,85	3,70	Triglicérides	1	3,51	3,51
Ureia	2	1,85	3,70	Ureia	2	1,85	3,70	Coagulograma	2	13,96	27,92
Creatinina	2	1,85	3,70	Creatinina	2	1,85	3,70	Na (sódio)	2	1,85	3,70
AST/TGO	2	2,01	4,02	AST/TGO	2	2,01	4,02	K (potássio)	2	1,85	3,70
ALT/TGP	2	2,01	4,02	ALT/TGP	2	2,01	4,02	Ureia	2	1,85	3,70
Bilirrubina total e frações	2	2,01	4,02	Bilirrubina total e frações	2	2,01	4,02	Clareance Creatinina	2	3,51	7,02
Urina Tipo I	2	3,70	7,40	Urina Tipo I	2	3,70	7,40	AST/TGO	2	2,01	4,02
Glicemia de Jejum	2	1,85	3,70	Glicemia de Jejum	2	1,85	3,70	ALT/TGP	2	2,01	4,02
Proteína total/Albumina	2	1,85	3,70	Proteína total/Albumina	2	1,85	3,70	Fosfatase alcalina	2	2,01	4,02
alfa-fetoproteína	1	15,06	15,06	alfa-fetoproteína	1	15,06	15,06	gama glutamyl transferase	2	3,51	7,02
Ultrassonografia de abdome total	2	37,95	75,90	Ultrassonografia de abdome total	2	37,95	75,90	Bilirrubina total e frações	2	2,01	4,02
HBsAg	1	18,55	18,55	HBsAg	1	18,55	18,55	Urina tipo 1	1	3,70	3,70
Anti-HBs	1	18,55	18,55	Anti-HBs	1	18,55	18,55	Proteína total e frações	2	1,85	3,70
								Glicemia de jejum	2	1,85	3,70
								Hemograma	2	4,11	8,22
								Creatinina	2	1,85	3,70
								alfa-fetoproteína	1	15,06	15,06
								Exames para inclusão em lista de candidatos a transplante	1	318,52	318,52
								Retirada de fígado	1	2.340,00	2.340,00
								Transplante de fígado (orgão de doador falecido)	1	68.838,89	68.838,89
								Acompanhamento de paciente transplantado	12	135	1.620,00
								Imunoglobulina Hepatite B (19 aplicações de 800UI/ano im)	15200	1.244,8	18.920,96
								Tenofovir (300mg/dia)	365	1,5	547,50

continua

Tabela 14 - Custos médicos para o histórico de uma infecção pelo HBV sob a perspectiva do SUS.

	Transplante ano1	Quantidades Anuais	Valor unitário (R\$)	Valor Total (R\$)	Transplante ano 2+	Quantidades Anuais	Valor unitário (R\$)	Valor Total (R\$)
				93033,11				2614,74
Consultas médicas		2	10	20,00	Consultas médicas	2	10	20,00
Biópsia hepática		0,33	71,15	23,48	Biópsia hepática	0,33	71,15	23,48
Ultrassonografia de abdome total		2	37,95	75,90	Ultrassonografia de abdome total	2	37,95	75,90
TSH/T4L		1	13,20	13,20		1	13,20	13,20
Lípidios (colesterol total e frações)		1	8,87	8,87	Lípidios (colesterol total e frações)	1	8,87	8,87
Triglicérides		1	3,51	3,51	Triglicérides	1	3,51	3,51
Coagulograma		2	13,96	27,92	Coagulograma	2	13,96	27,92
Na (sódio)		2	1,85	3,70	Na (sódio)	2	1,85	3,70
K (potássio)		2	1,85	3,70	K (potássio)	2	1,85	3,70
Ureia		2	1,85	3,70	Ureia	2	1,85	3,70
Clarence Creatinina		2	3,51	7,02	Clarence Creatinina	2	3,51	7,02
AST/TGO		2	2,01	4,02	AST/TGO	2	2,01	4,02
ALT/TGP		2	2,01	4,02	ALT/TGP	2	2,01	4,02
Fosfatase alcalina		2	2,01	4,02	Fosfatase alcalina	2	2,01	4,02
gama glutamil transferase		2	3,51	7,02	gama glutamil transferase	2	3,51	7,02
Bilirrubina total e frações		2	2,01	4,02	Bilirrubina total e frações	2	2,01	4,02
Urina tipo 1		1	3,70	3,70	Urina tipo 1	1	3,70	3,70
Proteína total e frações		2	1,85	3,70	Proteína total e frações	2	1,85	3,70
Glicemia de jejum		2	1,85	3,70	Glicemia de jejum	2	1,85	3,70
Hemograma		2	4,11	8,22	Hemograma	2	4,11	8,22
Creatinina		2	1,85	3,70	Creatinina	2	1,85	3,70
Endoscopia digestiva alta		1	180	180,00	Endoscopia digestiva alta	1	180	180,00
alfafetoproteína		2	15,06	30,12	alfafetoproteína	2	15,06	30,12
Exames para inclusão em lista de candidatos a transplante		1	318,52	318,52	Acompanhamento de paciente transplantado	12	135	1620,00
retirada de fígado		1	2.340,00	2.340,00	Tenofovir (300mg/dia)	365	1,5	547,50
Transplante de fígado (orgão de doador falecido)		1	68838,89	68838,89				
Acompanhamento de paciente transplantado		12	135	1620,00				
Imunoglobulina Hiperrimune para Hepatite B (19 aplicações de 800U/ano im)		15200	1,2448	18920,96				
Tenofovir (300mg/dia)		365	1,5	547,50				

conclusão

Já para a infecção pelo HIV, infelizmente, no Brasil, há uma escassa literatura a respeito dos custos da doença e da infecção, tendo este último ainda mais informações disponíveis limitadas. O HIV pode ocasionar diversas infecções oportunistas e um custo adicional ao sistema de saúde. Um estudo publicado em 2010²¹⁷ levantou as causas de morte das pessoas vivendo com HIV/AIDS, entre o ano 2000 e 2007, e verificou que 22,4% dos óbitos foram relacionados a tumores malignos, seguido de doenças do sistema circulatório.

A inclusão destas diversas variáveis em um modelo econômico complica sua construção e, muitas vezes, não altera o resultado obtido. Assim, para o HIV, foi mantido uma forma mais simples da busca de seus custos, o que será posteriormente debatido. Para o custo anual básico da AIDS foi utilizado o maior custo de tratamento antirretroviral, entretanto custos advindos de infecções oportunistas não foram considerados, o que poderia melhorar a ICUR do NAT, pois haveria um maior custo médico devido à possível TTI.

Tabela 15 - Custos médicos para o histórico de uma infecção pelo HIV sob a perspectiva do SUS.

HIV Crônico	Quantidades Anuais	Valor unitário (R\$)	Valor Total (R\$)	Darunavir+Ritonavir	Quantidades Anuais	Valor unitário (R\$)	Valor Total (R\$)
			223,94				5929,09
Consultas médicas	2	10,00	20,00	Consultas médicas	2	10,00	20,00
Carga-Viral HIV	1	22,90	22,90	Darunavir 600 mg 12/12h	730	6,91	5044,30
Contagem de LT-CD4	1	N/A	0,00	Ritonavir 200mg/dia	730	0,99	722,70
Hemograma	1	4,11	4,11	Carga-Viral HIV	1	22,90	22,90
Glicemia de Jejum	1	1,85	1,85	Contagem de LT-CD4	1	N/A	0,00
Coletorol Total e Frações	1	1,85	1,85	Hemograma	1	4,11	4,11
Triglicérides	1	3,51	3,51	Glicemia de Jejum	1	1,85	1,85
AST/TGO	1	2,01	2,01	Coletorol Total e Frações	1	1,85	1,85
ALT/TGP	1	2,01	2,01	Triglicérides	1	3,51	3,51
Fosfatase Alcalina	1	2,01	2,01	AST/TGO	1	2,01	2,01
Bilirrubina total e frações	1	2,01	2,01	ALT/TGP	1	2,01	2,01
Clearance de Creatinina	1	3,51	3,51	Fosfatase Alcalina	1	2,01	2,01
Urina Tipo I	1	3,70	3,70	Bilirrubina total e frações	1	2,01	2,01
Teste Treponemico para Detecção de Sífilis	1	4,10	4,10	Clearance de Creatinina	1	3,51	3,51
Anti-HAV IgG	1	18,55	18,55	Urina Tipo I	1	3,70	3,70
HBsAg	1	18,55	18,55	Teste Treponemico para Detecção de Sífilis	1	4,10	4,10
Anti-HBc	1	18,55	18,55	HBsAg	1	18,55	18,55
Anti-HBs	1	18,55	18,55	Anti-HBc	1	18,55	18,55
Anti-HCV	1	18,55	18,55	Anti-HBs	1	18,55	18,55
IgG para Toxoplasmose	1	15,50	15,50	Anti-HCV	1	18,55	18,55
Sorologia para HTLV I e II	1	18,55	18,55	Sorologia para HTLV I e II	1	15,50	15,50
Teste Sorológico de Chagas	1	9,25	9,25	Teste Sorológico de Chagas	1	18,55	18,55
Prova tuberculínica	1	N/A	0,00	Prova tuberculínica	1	9,25	9,25
Radiografia de Tórax	1	14,32	14,32	Radiografia de Tórax	1	14,32	14,32

continua

Tabela 15 - Custos médicos para o histórico de uma infecção pelo HIV sob a perspectiva do SUS.

Atazanavir+Ritonavir	Quantidades Anuais	Valor unitário (R\$)	Valor Total (R\$)	Lamivudina +Dolutegravir+ Tenofovir	Quantidades Anuais	Valor unitário (R\$)	Valor Total (R\$)
			2100,24				2921,49
Consultas médicas	2	10,00	20,00	Consultas médicas	2	10	20,00
Atazanavir 300mg/dia	365	4,32	1576,80	300 mg de Lamivudina + 300mg de Tenofovir (2x1) 1 x ao dia	365	2,7	985,50
Ritonavir 100mg/dia	365	0,99	361,35	50 mg de dolutegravir 1 x ao dia	365	4,86	1773,90
Carga-Viral HIV	1	22,90	22,90	Carga-Viral HIV	1	22,90	22,90
Contagem de LT-CD4	1	N/A	0,00	Contagem de LT-CD4	1	N/A	0,00
Hemograma	1	4,11	4,11	Hemograma	1	4,11	4,11
Glicemia de Jejum	1	1,85	1,85	Glicemia de Jejum	1	1,85	1,85
Coletorol Total e Frações	1	1,85	1,85	Coletorol Total e Frações	1	1,85	1,85
Triglicérides	1	3,51	3,51	Triglicérides	1	3,51	3,51
AST/TGO	1	2,01	2,01	AST/TGO	1	2,01	2,01
ALT/TGP	1	2,01	2,01	ALT/TGP	1	2,01	2,01
Fosfatase Alcalina	1	2,01	2,01	Fosfatase Alcalina	1	2,01	2,01
Bilirrubina total e frações	1	2,01	2,01	Bilirrubina total e frações	1	2,01	2,01
Clearance de Creatinina	1	3,51	3,51	Clearance de Creatinina	1	3,51	3,51
Urina Tipo I	1	3,70	3,70	Urina Tipo I	1	3,70	3,70
Teste Treponemico para Detecção de Sífilis	1	4,10	4,10	Teste Treponemico para Detecção de Sífilis	1	4,10	4,10
HBSAg	1	18,55	18,55	HBSAg	1	18,55	18,55
Anti-HBc	1	18,55	18,55	Anti-HBc	1	18,55	18,55
Anti-HBs	1	18,55	18,55	Anti-HBs	1	18,55	18,55
Anti-HCV	1	18,55	18,55	Anti-HCV	1	18,55	18,55
Radiografia de Tórax	1	14,32	14,32	Radiografia de Tórax	1	14,32	14,32

conclusão

Assim, após o levantamento de todos os custos para os cenários brasileiros para o ano de 2018, de acordo com os modelos adaptados de história da doença e probabilidade de mudança de estado, pode-se chegar aos seguintes valores da tabela a seguir, utilizados no modelo *on-line* da ISBT. Para obtenção dos valores em US\$, foi utilizada a taxa de conversão cambial de 3,4101, do fechamento do dia 20 de abril de 2018.

Tabela 16 - Custos e valores finais utilizados no modelo on-line da ISBT.

Nome do Parâmetro (unidade)	Valores	Valores (U\$)
Tamanho do Pool de Amostras (número)	6,00	
Doadores regulares (%)	62,00	
Incidência de HIV Ab+ entre os doadores regulares (por 1.000.000 doadores/ano)	225	
Prevalência de HIV Ab+ entre os doadores de primeira vez (por 1.000.000 doadores)	922	
Incidência de HCV Ab+ entre os doadores regulares (por 1.000.000 doadores/ano)	31	
Prevalência de HCV Ab+ entre os doadores de primeira vez (por 1.000.000 doadores)	1.910	
Incidência crua de HBsAg+ entre os doadores regulares, sem correção por não detecção (número)	11	
Prevalência de HBsAg+ entre os doadores de primeira vez (por 1.000.000 doadores)	2.890	
Prevalência de HIV Ab+ entre todos doadores (por 1.000.000 doadores)	275	
Prevalência de HCV Ab+ entre todos os doadores (por 1.000.000 doadores)	613	
Prevalência de HBsAg+ entre todos os doadores (por 1.000.000 doadores)	888	
Rendimento do HIV Ab+ (doações HIV Ab+/1.000.000 doações)	2.100	
Rendimento do HIV NAT (doações HIV Ab-, HIV AgAb (p24)- e HIV MPxNAT+/1.000.000 doações)	5	
Rendimento HCV Ab+ (doações HCV Ab+/1.000.000 doações)	3.200	
Rendimento HCV MPx-NAT (doações HCV Ab-, HCV AgAb- e HCV MPxNAT+ / 1.000.000 doações)	2	
Rendimento HBsAg (doações HBsAg+/1.000.000 doações)	2.000	
Rendimento HBV MPx-NAT (doações HBsAg- e HIV MPxNAT+/1.000.000 doações)	7	
Período de janela imunológica do teste para HIV Ab (dias)	20	
Período de janela imunológica do teste para HBsAg (dias)	38	
Período de janela imunológica do teste para HBsAg (dias)	24	
Período de janela imunológica do teste para HCV Ab (dias)	58	
Período de janela imunológica do teste para HIV Combo (Ab,p24) (dias)	15	
Período de janela imunológica do teste para HCV Combo (Ab,Ag) (dias)	13	
Período de janela imunológica do teste para HIV ID-NAT, Ab (dias)	6	
Período de janela imunológica do teste para HBV ID-NAT, HBsAg (dias)	21	
Período de janela imunológica do teste para HBV ID-NAT, HBsAg (late stage) (dias)	13	
Período de janela imunológica do teste para HCV ID-NAT, Ab (dias)	5	
Sensibilidade do teste NAT de Biomanguinhos HIV 95%LOD (cópias/mL)	40,81	
Sensibilidade do teste NAT de Biomanguinhos HCV 95%LOD (cópias/mL)	276,35	
Sensibilidade do teste NAT de Biomanguinhos HBV 95%LOD (cópias/mL)	45,40	
Custo individual do teste HBsAg (R\$)	10,71	3,14
Custo individual do teste HIV Combo (Ab,p24) (R\$)	10,71	3,14
Custo individual do teste HCV Combo (Ab,Ag) (R\$)	10,71	3,14
Custo individual do teste Multiplex MP6 (R\$)	24,00	7,04
Produtos hemoterápicos produzidos por 1 doação de sangue (número)	2,20	
Idade média dos receptores de sangue (número)	49	
Mortalidade do receptor de sangue no hospital (%)	24,00	
Mortalidade do receptor de sangue no primeiro ano (%)	44,00	
Transmissão secundária de HIV por receptores de sangue infectados por transfusão (número)	1,72	
Disponibilidade de tratamento antiretroviral para HIV (%)	100	
Receptores de sangue infectados por HIV antes da transfusão de sangue (%)	0,60	
Custo anual do tratamento básico para HIV (R\$)	223,94	65,67
Custo anual do tratamento básico para AIDS (R\$)	5.929,09	1.738,69
Custo anual do antiretroviral para HIV (R\$)	2.921,49	856,72
Susceptibilidade para infecção pelo HBV (1 menos a prevalência do antiHBs multiplicado por 100%)	51	
Receptores de sangue infectados pelo HCV antes da transfusão (%)	1,38	
Remissão espontânea do HCV (%)	20,00	
Acesso ao transplante hepático (%)	100	
Custo anual da remissão da hepatite	1.134,06	332,56
Custo anual da hepatite C crônica leve (R\$)	355,69	104,30
Custo anual da hepatite C crônica moderada (R\$)	25.781,00	7.560,19
Custo anual da hepatite B crônica (R\$)	31.825,03	9.332,58
Custo anual da cirrose (R\$)	22.042,90	6.464,00
Custo anual do hepatocarcinoma (R\$)	7.026,33	2.060,45
Custo do 1. ano do transplante hepático (R\$)	73.564,65	21.572,58
Custo do ano 2+ do transplante hepático (R\$)	447,24	131,15
Produto interno bruto per capita (R\$)	30.145,28	8.840,00
Probabilidade de mortalidade por causas naturais em menores de 1 ano de idade	0,01674	
Probabilidade de mortalidade por causas naturais entre 1-4 anos de idade	0,00273	
Probabilidade de mortalidade por causas naturais entre 5-9 anos de idade	0,00150	
Probabilidade de mortalidade por causas naturais entre 10-14 anos de idade	0,00180	
Probabilidade de mortalidade por causas naturais entre 15-19 anos de idade	0,00597	
Probabilidade de mortalidade por causas naturais entre 20-24 anos de idade	0,00862	
Probabilidade de mortalidade por causas naturais entre 25-29 anos de idade	0,00899	
Probabilidade de mortalidade por causas naturais entre 30-34 anos de idade	0,01017	
Probabilidade de mortalidade por causas naturais entre 35-39 anos de idade	0,01236	
Probabilidade de mortalidade por causas naturais entre 40-44 anos de idade	0,01665	
Probabilidade de mortalidade por causas naturais entre 45-49 anos de idade	0,02379	
Probabilidade de mortalidade por causas naturais entre 50-54 anos de idade	0,03422	
Probabilidade de mortalidade por causas naturais entre 55-59 anos de idade	0,04848	
Probabilidade de mortalidade por causas naturais entre 60-64 anos de idade	0,06840	
Probabilidade de mortalidade por causas naturais entre 65-69 anos de idade	0,10075	
Probabilidade de mortalidade por causas naturais entre 70-74 anos de idade	0,15011	
Probabilidade de mortalidade por causas naturais entre 75-79 anos de idade	0,22235	
Probabilidade de mortalidade por causas naturais entre 80-84 anos de idade	0,32451	
Probabilidade de mortalidade por causas naturais entre 85-89 anos de idade	0,46296	
Probabilidade de mortalidade por causas naturais entre 90-94 anos de idade	0,56226	
Probabilidade de mortalidade por causas naturais entre 95-99 anos de idade	0,69487	
Probabilidade de mortalidade por causas naturais acima de 100 anos de idade	1,00000	

8.3.4 População-alvo

Receptores de sangue/produtos hemoterápicos, pois são aqueles beneficiados pela implementação desta tecnologia.

8.3.5 Perspectiva

Uma vez que mais de 80% de todas as doações, transfusões de sangue e a maioria dos tratamentos e acompanhamentos de doenças infecciosas são realizadas na rede pública brasileira, a perspectiva será a do SUS.

8.3.6 Tipo de Análise

A análise de custo-utilidade (ACU) e análise de custo-efetividade (ACE), com o cálculo, respectivamente, da ICUR e ICER para cada um dos cenários avaliados. Vale destacar, que a ICUR foi a análise mais utilizada em todas as publicações finais da RevS, o que, posteriormente, facilitará comparações com a bibliografia disponível até o momento. O modelo utilizado foi o do tipo de Markov com ciclos anuais.

8.3.7 Horizonte temporal

Fim da vida, pois foram avaliados vírus que causam doenças crônicas que afetam toda a vida de uma pessoa. Custos e consequências a longo prazo podem afetar os resultados obtidos da análise da tecnologia.

8.3.8 Descontos

Como preconizado pela CONITEC, 5% para custos e benefícios.

8.3.9 Resultados

Todos os resultados para cada cenário definido (“não fazer nada”; HIV Ab + HCV Ab + HBsAg; HIV Combo + HCV Combo + HBsAg; MP6 + SR; ID-NAT + SR) foram apresentados em ICUR (custo/QALY) e em ICER (custo/AVG) e analisados de forma comparativa. Foi escolhido o desfecho QALY, pois este foi o mais utilizado nos estudos verificados pela RevS, além de possibilitar a comparação com o limiar da OMS e de outras tecnologias que também utilizaram o mesmo desfecho. Todos os *utilities* utilizados já foram publicados na literatura mundial para triagem de sangue e presentes no modelo. A lista completa de *utilities* e probabilidades de mudança de estado de saúde pode ser encontrada no Apêndice F desta tese.

AVG foi também utilizado como um desfecho, pois foi o segundo mais verificado entre os estudos da RevS de AES e para verificar se havia alguma diferença ao utilizar um desfecho e outro.

8.3.10 Análise de sensibilidade

Foram realizadas a análise de sensibilidade univariada e multivariada com valores para as principais estimativas identificadas através da RevS, como pode ser visto a seguir:

Tabela 17 - Parâmetros utilizados na análise de sensibilidade e seus valores mínimos e máximos.

Parâmetros	Valor mínimo	Valor máximo
Idade Recetores de sangue (anos)	0	75
Custo de Tratamento Hep (U\$)	6.167,42	24.243,41
Custo de Tratamento HIV (U\$)	610,02	1.732,82
Custo teste NAT (U\$)	3,14	19,75
Sensibilidade do Teste NAT HIV 95%LOD (cópias/mL)	16,56	27,72
Sensibilidade do Teste NAT HCV 95%LOD (cópias/mL)	8,37	18,36
Sensibilidade do Teste NAT HBV 95%LOD (cópias/mL)	10,50	11,50
Taxa de Desconto (%)	0,00	3,00
Cobertura Vac HBV (%)	0,12	0,95
Incidência e prevalência dos vírus	25% dos valores	75% acima dos valores

Fonte: 23,171,190,222

Os valores mínimos e máximos foram obtidos através de um racional de estudos e publicações relevantes para a realidade brasileira. Para a idade dos receptores de sangue, foi utilizada a menor idade e maior idade de uma publicação brasileira a respeito da utilização do sangue no Brasil²³ e os custos mínimos de tratamentos foram os mais baixos encontrados que, em sua maioria, já não possuem mais patentes e são fabricados nacionalmente. Os valores máximos de tratamento utilizados foram ViekiraPak (Abbive Inc.) (tratamento da hepatite) e Darunavir+Ritonavir (tratamento de HIV).

O custo mínimo para o teste NAT foi equiparando-o ao valor dos SR hoje reembolsado pelo SUS e o máximo valor obtido através de licitação realizada no INCA para a tecnologia²²². As sensibilidades dos testes NAT foram as dos testes registrados no Brasil TIGRIS Ultrio Plus (Grifols/Hologic) (valor mínimo) e cobas TaqScreen MPX v.2 (Roche Molecular System) (valor máximo). Lembrando, que a sensibilidade do teste de Biomanguinhos foi utilizada como o valor base de partida, para obtenção do resultado inicial do ICUR e ICER. Em relação à cobertura vacinal, foi utilizado, como o valor mínimo, o menor valor obtido através da publicação mais

recente do programa nacional de imunização¹⁹⁰ e o valor máximo, a meta do governo brasileiro.

Já para as taxas de desconto, foi utilizado o menor valor possível (0,00%) e o valor de taxa de desconto mais identificado na RevS, ou seja, 3,00%. As prevalências para os vírus entre os doadores de sangue foram obtidas arbitrariamente após interação verbal com o Dr. Brian Custer, um valor mínimo, 25% dos valores atuais para a prevalência de cada um dos vírus e como máximo, se estas prevalências aumentassem, em 75%.

Por último, o modelo econômico exige os valores de sensibilidade dos testes em cópias/mL. Assim, foram utilizados os fatores de conversão habitualmente utilizados para converter de Unidades Internacionais (UI) para cópias/mL: HIV-1 Grupo M (0,6)²²³, HCV (2,7)²²⁴ e HBV (5,0)²²⁵.

9 RESULTADOS

Amplification Techniques"[Mesh]) AND "Hepatitis B"[Mesh]) OR Nucleic acid test\$) AND "HIV"[Mesh]) OR Nucleic acid test\$) AND "HIV Infections"[Mesh]) OR Nucleic acid test\$) AND "Hepacivirus"[Mesh]) OR Nucleic acid test\$) AND "Hepatitis C"[Mesh]) OR Nucleic acid test\$) AND "Hepatitis B virus"[Mesh]) OR Nucleic acid test\$) AND "Hepatitis B"[Mesh]) OR NAT) AND "HIV"[Mesh]) OR NAT) AND "HIV Infections"[Mesh]) OR NAT) AND "Hepacivirus"[Mesh]) OR NAT) AND "Hepatitis C"[Mesh]) OR NAT) AND "Hepatitis B virus"[Mesh]) OR NAT) AND "Hepatitis B"[Mesh]) OR Nucleic Acid Amplification) AND "HIV"[Mesh]) OR Nucleic Acid Amplification) AND "HIV Infections"[Mesh]) OR Nucleic Acid Amplification) AND "Hepacivirus"[Mesh]) OR Nucleic Acid Amplification) AND "Hepatitis C"[Mesh]) OR Nucleic Acid Amplification) AND "Hepatitis B virus"[Mesh]) OR Nucleic Acid Amplification) AND "Hepatitis B"[Mesh])) OR (((((((((((TMA) AND "HIV"[Mesh]) OR TMA) AND "HIV Infections"[Mesh]) OR TMA) AND "Hepacivirus"[Mesh]) OR TMA) AND "Hepatitis C"[Mesh]) OR TMA) AND "Hepatitis B virus"[Mesh]) OR TMA) AND "Hepatitis B"[Mesh])) OR (((((((((((PCR) AND "HIV"[Mesh]) OR PCR) AND "HIV Infections"[Mesh]) OR PCR) AND "Hepacivirus"[Mesh]) OR PCR) AND "Hepatitis C"[Mesh]) OR PCR) AND "Hepatitis B virus"[Mesh]) OR PCR) AND "Hepatitis B"[Mesh])) OR (((((((((((PCR) AND hepatitis B) OR PCR) AND hepatitis B virus) OR PCR) AND hepatitis C) OR PCR) AND Hepacivirus) OR PCR) AND HIV Infection) OR PCR) AND HIV)) OR (((((((((((TMA) AND hepatitis B) OR TMA) AND hepatitis B virus) OR TMA) AND hepatitis C) OR TMA) AND Hepacivirus) OR TMA) AND HIV Infection) OR TMA) AND HIV)) OR (((((((((((Nucleic Acid Amplification) AND HIV) OR Nucleic Acid Amplification) AND HIV Infection) OR Nucleic Acid Amplification) AND Hepacivirus) OR Nucleic Acid Amplification) AND hepatitis C) OR Nucleic Acid Amplification) AND hepatitis B virus) OR Nucleic Acid Amplification) AND hepatitis B)) OR (((((((((((NAT) AND hepatitis B) OR NAT) AND hepatitis B virus) OR NAT) AND hepatitis C) OR NAT) AND Hepacivirus) OR NAT) AND HIV Infection) OR NAT) AND

HIV)) OR (((((((((((Nucleic Acid Amplification Techniques) AND HIV) OR Nucleic Acid Amplification Techniques) AND HIV Infection) OR Nucleic Acid Amplification Techniques) AND Hepacivirus) OR Nucleic Acid Amplification Techniques) AND hepatitis C) OR Nucleic Acid Amplification Techniques) AND hepatitis B virus) OR Nucleic Acid Amplification Techniques) AND hepatitis B)) OR (((((((((((Nucleic acid test\$) AND hepatitis B) OR Nucleic acid test\$) AND hepatitis B virus) OR Nucleic acid test\$) AND hepatitis C) OR Nucleic acid test\$) AND Hepacivirus) OR Nucleic acid test\$) AND HIV Infection) OR Nucleic acid test\$) AND HIV)))) AND (((((((((((economic evaluation\$) OR cost\$) OR cost benefit\$) OR cost effective\$) OR cost utility) OR decision analys\$) OR (costs and cost analysis)) OR markov chains) OR (("Costs and Cost Analysis"[Mesh]) OR "Markov Chains"[Mesh]))) OR cost analys\$.

Por meio da estratégia inicial apresentada em materiais e métodos (estratégia 1), foram obtidos 156 artigos no Pubmed, porém, pela estratégia 2, somente 104 artigos.

Avaliando detalhadamente os resultados, foi observado que muitos estudos relevantes não haviam sido capturados pela estratégia 2, pois esta seria mais específica que a inicialmente proposta, porém menos sensível. Como o objetivo desta revisão foi ter a visão mais ampla possível dos estudos publicados para a formulação da AES sobre o NAT no Brasil, decidiu-se continuar a revisão com a estratégia 1, que apresentou a maior sensibilidade, mesmo perdendo um pouco em especificidade.

A busca inicial em todas as bases de dados levou a um total de 452 publicações, incluindo os artigos duplicados. Após a remoção destes, obtiveram-se 392 artigos, cujos títulos e resumos foram lidos, excluindo os que não estavam de acordo com os critérios pré-estabelecidos, chegando a 24 artigos potencialmente relevantes que foram lidos na íntegra - e nenhum estudo brasileiro. Com a finalização

da leitura completa, catorze artigos se enquadraram nos critérios de inclusão e exclusão, previamente propostos, e foram discutidos nesta revisão.

Através da figura abaixo, pode-se observar as etapas detalhadas no processo de seleção das publicações, que foram submetidas à captação de dados, avaliação da qualidade e preparação da síntese narrativa e qualitativa.

Dez artigos foram excluídos após as suas leituras integrais, principalmente, por serem revisões da literatura, porém não sistemáticas. Todos os artigos mencionados nestas revisões já haviam sido capturados nesta revisão proposta.

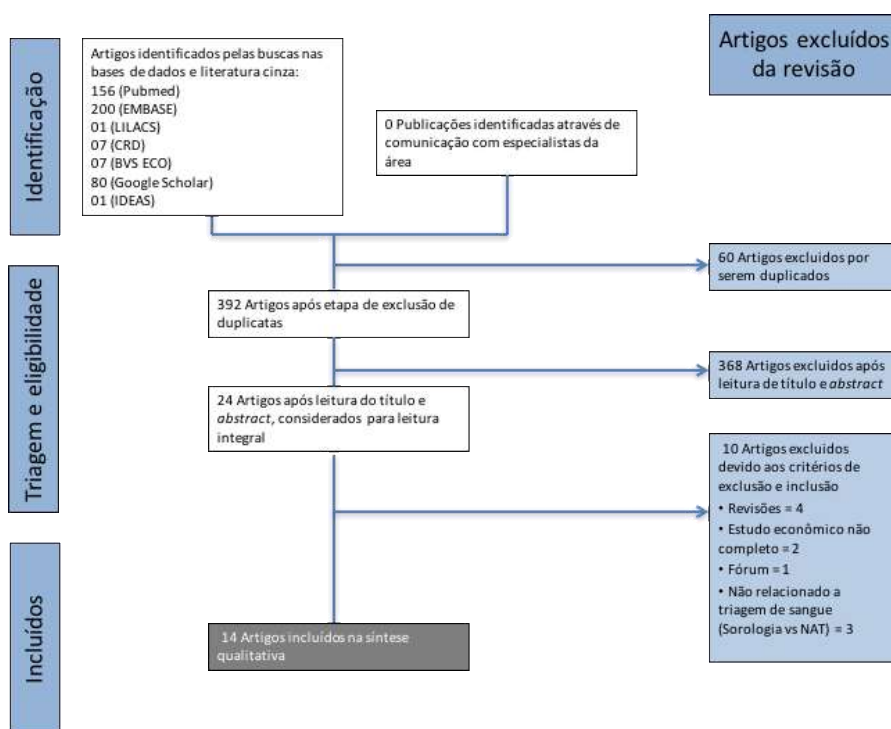


Figura 17 - Diagrama que descreve o processo de seleção de estudos para a RevS.

9.1.1 Características metodológicas dos estudos

A Tabela 18 apresenta as características metodológicas dos catorze estudos, que passaram por todas as etapas de exclusão e foram incluídos na síntese qualitativa. A maioria deles avaliou o NAT em países desenvolvidos, exceto um que

debateu a tecnologia exclusivamente na realidade do Gana¹⁸⁶ e outro que incluiu o Zimbábue²²⁶. Estes dois países apresentaram receptores de sangue muito mais jovens e uma maior prevalência e incidência de HIV, HCV e HBV quando comparados à Europa ou aos EUA, o que favorece a ICER para o NAT a uma possível incorporação da tecnologia.

Outro estudo¹⁵⁸ comparou os resultados econômicos do NAT em Gana, Tailândia e Holanda e foi possível observar que a eficiência do NAT estava intimamente relacionada às discrepâncias entre a utilização do sangue, epidemiologia dos vírus e idade dos RS. Resultados similares foram observados em outro estudo publicado em 2017¹⁷¹, que avaliou o custo-utilidade do NAT em seis países (Gana, África do Sul, Tailândia, Brasil, EUA e Holanda), apresentando um ICUR crescente nesta mesma ordem de países. Gana apresentou a ICUR mais favorável para o NAT e a Holanda, menos. Além disso, somente em quatro países a sorologia em relação a não testar gerava economia de custos. Países que apresentavam a população mais jovem de RS, também apresentavam custo-utilidades mais favoráveis à implementação do NAT, pois, teoricamente, os receptores infectados viveriam uma maior quantidade de anos com os vírus transmitidos pela transfusão e todos seus custos e consequências advindos dela.

Cinco outros estudos foram conduzidos nos EUA^{163,164,171,227,228}, um na Espanha²²⁹, um na comunidade europeia²³⁰, dois na França^{198,228}, cinco na Holanda^{158,165,171,228,231}, um na Suécia¹⁵⁷ e um na Austrália, Canadá, Dinamarca, Finlândia e Reino Unido²²⁸.

Todos os autores declaram seus estudos como análises de custo-efetividade, porém somente um apresentou seu desfecho exclusivamente em efetividade

(AVG)¹⁹⁸. Todos os outros utilizaram QALY em combinação com um desfecho de efetividade: anos de vida ajustados à incapacidade (DALY), AVG e IP.

Ao avaliar a perspectiva dos estudos, onze apresentaram resultados sob a perspectiva do sistema de saúde^{158,164,231,165,171,198,226–230}, que é extremamente importante, pois é mandatório por muitas agências de ATS dos países para a decisão na incorporação de uma tecnologia. Esta perspectiva também pode auxiliar o sistema de saúde a avaliar o impacto orçamentário, o recurso e a real eficiência da tecnologia após sua incorporação.

Os outros três estudos^{157,163,186} avaliaram a tecnologia sob a perspectiva da sociedade, incluindo, além dos custos médicos diretos, também aqueles indiretos ao utilizar a tecnologia. Esta é uma abordagem mais ampla e mais próxima da realidade, porque leva em consideração além dos custos médicos, aqueles devidos à incapacitação do indivíduo, perda/falta ao emprego, transporte, custos familiares, entre outros. Entretanto, a perspectiva do sistema de saúde é a mais amplamente utilizada e aceita nos pedidos de incorporação de novas tecnologias pelas agências de AEs.

Todos os estudos realizaram modelos estáticos do tipo de Markov^{158,163,231,165,171,186,198,226,228–230} ou árvores de decisão^{157,159,227}. Como mencionado por Soares *et al.*¹⁷⁶, embora modelos dinâmicos teoricamente estimem mudanças no padrão epidemiológico de forma mais acurada, eles requerem uma maior quantidade de dados, que nem sempre está disponível. A disponibilidade limitada de informações leva à necessidade de geração de hipóteses, aumentando a incerteza dos modelos e, por esta razão, muitas vezes se prefere o modelo estático em relação ao dinâmico.

Tabela 18 - Características metodológicas das avaliações econômicas de testes de ácidos nucleicos para HIV, HCV ou HBV em triagem de doação de sangue.

Estudo (ano)	País	Tipo de Estudo	Perspectiva	Modelo	Horizonte Temporal	Coortes	Taxa de desconto custos	Taxa de desconto benefícios	Análise de Sensibilidade	Parâmetros variados na análise de sensibilidade
Aubuchon <i>et al.</i> , (1997)	EUA	CEA	Serviço de Saúde	Estático (Árvore de decisão)	Até a morte	N/A	5,0%	5,0%	Univariada	Custo do teste; Redução da janela imunológica; Longevidade depois da transfusão; Rapidez na progressão da infecção pelo HIV; Custo do tratamento; Risco de transmissão.
Pereira <i>et al.</i> , (2000)	Espanha	CEA	Serviço de Saúde	Estático (Markov)	Até a morte	10000000	3,0%	3,0%	Multivariada	Taxa de desconto; Custos médicos.
Loubiere <i>et al.</i> (2001)	França	CEA	Serviço de Saúde	Estático (Markov)	Até a morte	N/A	3,0%	N/A	Univariada	Casos adicionais detectados pelo NAT; Custos médicos e tratamentos; Taxa de desconto.
Pereira (2003)	Comunidade Européia	CEA	Serviço de Saúde	Estático (Markov)	Até a morte	3 coortes: pacientes <41 anos, entre 41 e 65 anos e >65 anos	3,0%	3,0%	Multivariada	Idade do receptor; Probabilidade de hepatite fulminante; Probabilidade de cronificação; Probabilidade de receber transplante hepático devido a hepatite fulminante ou cirrose descompensada/câncer; Proporção de pacientes tratados com lamivudina; Velocidade da soroconversão e progressão clínica; Mortalidade a curto prazo devido a doença de base.
Jackson <i>et al.</i> , (2003)	EUA	CEA	Sociedade	Estático (Markov)	Até a morte	1 coorte: 60 anos	3,0%	3,0%	Multivariada e Probabilística	Custo do teste; Probabilidade de infecção; Idade; Taxa de desconto; Taxa de mortalidade e QALY para cada vírus.
Marshall <i>et al.</i> , (2004)	EUA	CEA	Serviço de Saúde	Estático (Árvore de decisão)	Até a morte	3 coortes: 27, 54 e 76 anos	3,0%	3,0%	Multivariada	Taxa de Desconto; Distribuição da idade das coortes; Número de produtos por bolsa; Razão de doadores de primeira vez/repetição; Taxas de incidência; Valor de janela imunológica; Taxa de cronicidade dos vírus; Custos dos testes.

continua

Tabela 18 - Características metodológicas das avaliações econômicas de testes de ácidos nucleicos para HIV, HCV ou HBV em triagem de doação de sangue.

Estudo	País	Tipo de Estudo	Perspectiva	Modelo	Horizonte Temporal	Coortes	Taxa de desconto custos	Taxa de desconto benefícios	Análise de Sensibilidade	Parâmetros variados na análise de sensibilidade
Van Huijst <i>et al.</i> (2008)	Gana	CEA	Sociedade	Estático (Markov)	Até a morte	3 coortes: pacientes <2 anos, entre 2 e 12 anos e >12 anos	3,0%	3,0%	Multivariada	Custos da triagem; Cobertura do tratamento para HIV; prevalência de HIV entre os doadores.
Borkent-Raven <i>et al.</i> (2009)	Holanda	CEA	Serviço de Saúde	Estático (Markov)	Até a morte	100	4,0%	1,5%	Multivariada	Custo de tratamento; Incidência dos vírus; Taxa de recorrência do paciente; Custos de triagem; Taxa de desconto dos custos e benefícios.
Van Huijst <i>et al.</i> (2009)	Gana, Tailândia e Holanda	CEA	Serviço de Saúde	Estático (Markov)	Até a morte	10000	3,0%	3,0%	Multivariada	Custo de tratamento; Incidência dos vírus; Idade dos receptores; Custos de triagem (testes).
Davidson <i>et al.</i> (2011)	Suécia	CEA	Sociedade	Estático (Árvore de decisão)	Até a morte	3 coortes: recém-nascidos, 30 e 73 anos	3,0%	3,0%	Univariada	Custo do teste NAT; número de produtos por doação; Risco de transmissão viral.
Borkent-Raven <i>et al.</i> (2012)	Holanda	CEA	Serviço de Saúde	Estático (Markov)	Até a morte	100	4,0%	1,5%	Multivariada	Custo de tratamento; Incidência dos vírus.
Mafirakureva <i>et al.</i> (2016)	Zimbábue	CEA	Serviço de Saúde	Markov	Até a morte	1 coorte: 35 anos	3,0%	3,0%	Monte Carlo de segunda ordem	Taxa de incidência dos vírus, custos dos testes, cobertura e custos dos tratamentos.
Janssen <i>et al.</i> (2017)	Austrália, Canadá, Dinamarca, Finlândia, França, Holanda, Reino Unido e EUA	CUA	Serviço de Saúde	Markov	Até a morte	1 coorte	3,0%	3,0%	Univariada	Prevalência e incidência dos vírus, custos de tratamentos e de testes e idade do receptor.
Custer <i>et al.</i> (2017)	Brasil, Gana, Holanda, África do Sul, Tailândia e EUA	CUA	Serviço de Saúde	Markov	Até a morte	1 coorte	3,0%	3,0%	Univariada	Prevalência e incidência dos vírus, custos de tratamentos e de testes e idade do receptor.

conclusão

O horizonte temporal escolhido pelos quatorze estudos foi o mais longo possível, até a morte, pois os três vírus podem levar a doenças crônicas. Quatro estudos foram além e incluíram uma taxa de mortalidade diferente no primeiro ano dos RS - 23,00%¹⁶³, 20,00%¹⁵⁷ e 34,58%^{171,228} -, pois eles normalmente apresentam uma maior taxa de mortalidade devido à sua doença de base, quando comparado a um grupo controle da mesma idade.

Apenas dois estudos^{198,227} não mencionaram a quantidade de coortes analisadas, mas todos os outros avaliaram pelo menos uma. Devido ao maior benefício da tecnologia entre os RSs mais jovens, como já mencionado, quatro estudos dividiram as coortes em três grupos etários com base nas características levantadas de cada país estudado. Van Hulst *et al.*¹⁸⁶ dividiram os receptores de sangue de Gana em três coortes: < dois anos, entre dois e doze anos e > doze anos. Pereira²³⁰, quando estudando o NAT na CEu, classificou as coortes em < 41 anos, entre 41 e 65 anos e > 65 anos. Marshall *et al.*¹⁵⁹, nos EUA, consideraram RS de 27, 54 e 76 anos. Finalmente, Davidson *et al.*¹⁵⁷, para a realidade sueca, trabalharam com coortes de recém-nascidos, 30 e 73 anos de idade.

As taxas de desconto apresentadas pelos estudos, em geral, foram as padrões, variando de 3 a 5%. Entretanto, Borkant-Raven *et al.*^{165,231} utilizaram 4% de desconto para os custos do NAT, mas somente 1,5% para seus benefícios, como preconizado pelos guias oficiais da Holanda¹⁵³. Esta diferença pode favorecer o custo-efetividade da tecnologia, pois há uma maior taxa de desconto no numerador da equação para o cálculo da ICER.

9.1.2 Estimativas epidemiológicas

A Tabela 19 resume as estimativas epidemiológicas utilizadas nas AES. Devido à dificuldade na padronização dos dados e à baixa taxa de doadores de repetição em alguns países, a taxa de incidência não está presente ou pode ser imprecisa. Assim, a prevalência foi empregada nos estudos que tinham os países em desenvolvimento como foco^{158,186} ou quando foi avaliada uma estratégia diferente da já conhecida^{157,198,226}.

A maioria dos estudos, com exceção de dois^{158,227}, considerou 100% a chance de TTI através de um hemoderivado contaminado por qualquer um dos três vírus. Van Hulst *et al.*¹⁸⁶ foram além e consideraram que cada paciente infectado tinha uma probabilidade extra de transmissão secundária por via sexual de 84% (taxa básica reprodutiva).

Para cada paciente, foi calculado de 2,0¹⁵⁷ a 8,3²³¹ transfusões e que cada doação poderia ser processada, levando de 1,0¹⁸⁶ a 1,66¹⁵⁸ hemoderivados.

Tabela 19 - Estimativas epidemiológicas utilizadas nas AES.

Estudo	Prevalência/Incidência para os vírus na população em geral e de doadores	Probabilidade de infecção de um receptor por bolsa/produto infectado	Número de transfusões/receptor	Quantidade de produtos obtidos por bolsa
Aubuchon <i>et al.</i>	N/A	N/A	N/A	N/A
Pereira <i>et al.</i>	N/A	100%, com 25% sendo sintomático e 80% de chance de cronificação	N/A	N/A
Loubiere <i>et al.</i>	Risco infecção/1.000.000 transfusões: ELISA: 1,9 e 10,3 (4,9 estimativa média); ID-NAT: 0,2 a 1,1; MP-50: aumento de 30% no risco vs ID-NAT.	100%.	N/A	1,2
Pereira	N/A	100%	N/A	1,65
Jackson <i>et al.</i>	<u>Incidência em doadores de repetição</u> : HIV: 1,55 x10-5; HCV: 1,89x10-5; HBV:3,02x10-5 <u>Incidência em doadores de repetição</u> : HIV: 1,86 x10-5; HCV: 2,70x10-5; HBV: 3,62x10-5 Incidência - Doadores de repetição (por 100.000 pessoas-ano)	100%.	N/A	1,50
Marshall <i>et al.</i>	HBV - 4,46 HCV - 2,24 HIV - 1,71	100%	3,3	1,45
Van Hulst <i>et al.</i>	1,51% em 18.714 doações. Estima-se que 3,1% da população viva com HIV/AIDS.	100%. Cada receptor infectado tinha, ainda, a chance de transmissão secundária via sexual de 84% (taxa básica reprodutiva)	N/A	1,00
Borkent-Raven <i>et al.</i>	Incidência - Doadores de repetição (por 100.000 pessoas-ano) HBV:1,43; Entre doadores em geral: 4,3 Gana (Prevalência - %) HBsAg - 15 Anti-HCV - 4 Anti-HIV - 2,49	100%.	N/A	N/A
Van Hulst <i>et al.</i>	Tailândia (Prevalência - %) HBsAg - 2,51 Anti-HCV - 0,72 Anti-HIV - 0,39 Holanda (Incidência - por 1x10 ⁶ dados/ano) HBsAg - 11 Anti-HCV - 2,6 Anti-HIV - 5,5	N/A	N/A	Gana: 1,07 Tailândia e Holanda: 1,66

continua

Tabela 19 - Estimativas epidemiológicas utilizadas nas AES.

Estudo	Prevalência/incidência para os vírus na população em geral e de doadores	Probabilidade de infecção de um receptor por bolsa/produto infectado	Número de transfusões/receptor	Quantidade de produtos obtidos por bolsa
Davidson <i>et al.</i>	Risco infecção/1.000.000 transfusões: HBV e HCV: <0,5; HIV: < 0,2	100%	2	1,50
Borkent-Raven <i>et al.</i>	Incidência - Doadores de repetição (por 100.000 pessoas-ano) HBV:1,22; HCV: 0,34; HIV: 0,60	100%	8,3	N/A
Matirakureva <i>et al.</i>	Risco Residual: HBV: 1: 1978 doações; HCV: 1: 9588 doações; HIV: 1: 6542 doações;	100%	1,14	1
	Austrália HIV prevalência 1.7 HIV incidência: 4.0 HBV prevalência: 83.0 HBV incidência: 40.0 HCV prevalência: 66.0 HCV incidência: 30.0			
	Canadá HIV prevalência 2.2 HIV incidência: 9.0 HBV prevalência: 58.0 HBV incidência: 57.0 HCV prevalência: 48.0 HCV incidência: 21.0			
	Dinamarca HIV prevalência: 2.2 HIV incidência: 9.0 HBV prevalência: 58.0 HBV incidência: 57.0 HCV prevalência: 48.0 HCV incidência: 21.0			
	Finlândia HIV prevalência: 6.0 HIV incidência: 7.2 HBV prevalência: 3.6 HBV incidência: 1.6 HCV prevalência: 60.0 HCV incidência: 3.9			
Janssen <i>et al.</i>	França HIV prevalência: 2.1 HIV incidência: 11.0 HBV prevalência: 71.0 HBV incidência: 6.7 HCV prevalência: 34.0 HCV incidência: 3.7	100%	1,00	1,00
	Holanda HIV prevalência: 1.4 HIV incidência: 4.6 HBV prevalência: 48.0 HBV incidência: 18.0 HCV prevalência: 17.0 HCV incidência: 0.5			
	Reino Unido HIV prevalência: 2.6 HIV incidência: 4.0 HBV prevalência: 35.0 HBV incidência: 1.6 HCV prevalência: 33.0 HCV incidência: 3.2			
	EUA HIV prevalência: 9.7 HIV incidência: 20.0 HBV prevalência: 50.0 HBV incidência: 15.0 HCV prevalência: 109.0 HCV incidência 33.0			
Custer <i>et al.</i>	N/A	100%	1,00	1,00

9.1.3 Características dos testes NAT para HIV, HCV ou HBV

Somente dois estudos não avaliaram o NAT em amostras individuais (ID-NAT)^{227,229}, focando, respectivamente, no HIV e HCV e não mencionando a tecnologia NAT utilizada.

Outros dois estudos debateram o HBV isolado^{165,230}, dois somente o HCV^{198,229} e o HIV^{186,227} e oito analisaram os três vírus simultaneamente^{157-159,163,171,226,228,231}. Dados mais detalhados a respeito dos períodos de janela imunológica considerados, o tipo de NAT utilizado e os protocolos propostos estudados podem ser visto na tabela abaixo:

Tabela 20 - Características dos testes de ácidos nucleicos para HIV, HCV ou HBV em triagem de doação de sangue.

Estudo	NAT utilizado, sensibilidade e especificidade do teste, utilização de mini pool (MP-6, MP-8, MP-16, MP-24 ou outro) ou teste individual (ID-NAT)	Vírus avaliado	Protocolo de triagem proposto	Período de janela imunológica para cada vírus (dias)
Aubuchon <i>et al.</i>	N/A	HIV	Sorologia Anti-HIV; Sorologia Anti-HIV + p24; Sorologia Anti-HIV + NAT-HIV.	Sorologia Anti-HIV: 22 dias Sorologia Anti-HIV + p24: 16 dias Sorologia Anti-HIV + NAT-HIV: 11 dias Risco residual
Pereira <i>et al.</i>	N/A	HCV	Sorologia; Sorologia+NAT-HCV.	Sorologia (ELISA): 1:103.000 NAT: 1: 2.700.000
Loubiere <i>et al.</i>	ID-NAT e MP-50	HCV	Sorologia; Sorologia + ID-NAT; Sorologia + MP-50.	N/A
Pereira	ID-NAT (sensibilidade e especificidade não mencionadas)	HBV	HBSAg com sensibilidade melhorada; ID-NAT com teste HBSAg atual e com sensibilidade melhorada.	ID-NAT HBV reduz 25 a 36 dias vs HBSAg atual; HBSAg reduz de 11 a 13 dias vs HBSAg atual
Jackson <i>et al.</i>	ID-NAT e MP-16 a 24 (Grifols)	HIV, HCV e HBV	Sorologia; Sorologia +MP-NAT; Sorologia+ID-NAT.	HIV Sorologia: 16 dias; Sorologia+MP-NAT:11dias; Sorologia+ID-NAT: 7 dias HCV Sorologia: 70 dias; Sorologia+MP-NAT:10dias; Sorologia+ID-NAT: 7 dias HBV Sorologia:45 dias; Sorologia+MP-NAT:39dias; Sorologia+ID-NAT: 20 dias
Marshall <i>et al.</i>	ID-NAT e MP-16 (Grifols)	HIV, HCV e HBV	Sorologia+MP-16; Sorologia +MP-16 -p24; Sorologia +ID-NAT -p24; Sorologia+ID-NAT - p24 - HbsAg; Sorologia+ID-NAT - p24 - Anti-HBc.	HIV Sorologia - 16 Sorologia+MP-16 - 10 Sorologia+ID-NAT - 7 HBV Sorologia - 59 Sorologia+MP-16 - 49 Sorologia+ID-NAT - 38
Van Hulst <i>et al.</i>	ID_NAT e MP-16 (Grifols)	HIV	Sorologia; Sorologia +p24Ag; Sorologia +MP-NAT; Sorologia+ID-NAT.	Sorologia: 20,3 dias; Sorologia+p24Ag: 15dias; Sorologia+MP-NAT:9dias; Sorologia+ID-NAT: 5,6 dias
Boikent-Raven <i>et al.</i>	ID-NAT (10,9 IU/mL) e MP-6 (22,2 IU/mL) vs MP-24 (Roche)	HBV	ID-NAT ou MP-6 vs MP-24	HBV MP-6-NAT vs Sorologia: 29,7 dias. HBV ID-NAT vs Sorologia: 34,0 dias

continua

Tabela 20 - Características dos testes de ácidos nucleicos para HIV, HCV ou HBV em triagem de doação de sangue.

Estudo	NAT utilizado, sensibilidade e especificidade do teste, utilização de mini pool (MP-6, MP-8, MP-16, MP-24 ou outro) ou teste individual (ID-NAT)	Vírus avaliado	Protocolo de triagem proposto	Período de janela imunológica para cada vírus (dias)
Van Hulst <i>et al.</i>	ID-NAT, MP-6, MP-16	HIV, HCV e HBV	HBsAg+Anti-HIV +Anti-HCV (Sorologia convencional); HBsAg+Combo HIV + Combo HCV; Triplex MP-24 +Sorologia Convencional; Triplex MP-6 + Sorologia Convencional, Triplex ID-NAT +Sorologia Convencional.	HIV (dias) HIV Ab - 20,3 HIV combo - 15,0 HIV MP-24 + HIV Ab - 9,0 HIV MP-6 +HIV Ab - 7,4 HIV ID-NAT+HIV Ab - 5,6 HBV (dias) HBsAg - 38,3 HBV MP-24+HBsAg - 38,3 HBV MP-6+HBsAg - 22,6 HBV ID-NAT + HBsAg - 20,6 HCV (dias) Anti-HCV - 58,3 HCV combo - 12,5 HCV MP-24+Anti-HCV - 7,4 HCV MP-6+Anti-HCV - 6,1 HCV ID-NAT+Anti-HCV - 4,9 HIV Sorologia: 14 dias, Sorologia Combo: 6,5 dias MP-NAT: 5,5 dias; ID-NAT: 3 dias
Davidson <i>et al.</i>	ID-NAT	HIV, HCV e HBV	Sorologia (Anti-HIV ou Combo+ Anti-HCV+HBsAg); Sorologia + ID-NAT.	HIV MP-NAT: 5,5 dias; ID-NAT: 3,0 dias HBV Sorologia: 45 dias; MP-NAT:35 dias; ID-NAT: 20 dias HCV Sorologia: 60 dias; MP-NAT: 5,5 dias; ID-NAT: 3,0 dias
Borkent-Raven <i>et al.</i>	ID-NAT e MP-6	HIV, HCV e HBV	Triplex ID-NAT ou MP-6 + Sorologia vs Sorologia isolada	MP-6 NAT vs Sorologia: 29,7 dias para HBV, 63,6 dias para HCV e 11,8 dias para HIV. ID-NAT vs Sorologia: 34 dias para HBV, 66,2 dias para HCV e 14,9 para HIV.
Matirakureva <i>et al.</i>	ID-NAT (sensibilidade e especificidade não mencionadas)	HIV, HCV e HBV	Não testar (hipotético); Sorologia; Sorologia + NAT.	HBsAg: 36; HIV ID-NAT: 21; HCV Ab: 65; HCV ID-NAT: 3; HIV combo: 15; HIV ID-NAT: 5 HIV HIV Ab: 20,3; HIV combo: 15; ID-NAT: 5,6; MP-16: 9,95;
Janssen <i>et al.</i>	ID-NAT	HIV, HCV e HBV	Não testar (hipotético); Sorologia; Sorologia + NAT.	HCV Ab: 58,3; HCV combo: 12,5; ID-NAT: 4,9; MP-16: 7,23;
Custer <i>et al.</i>	ID-NAT; MP-16	HIV, HCV e HBV	Não testar (hipotético); Sorologia; Sorologia + NAT (MP-6 e ID-NAT).	HBV HBsAg: 38,3; ID-NAT: 20,6; MP-16: 29,81

conclusão

9.1.4 Estimativas de custo

Quatro estudos consideraram os custos em euros, sendo os dois primeiros para o ano de 2001^{198,230} e o último para 2008²³¹. Todos os outros estudos seguiram com US\$ como base para seus custos, sendo o primeiro de 1995²²⁷ e os dois últimos de 2017^{171,228}.

Os tipos de custos incluídos nos diferentes estudos foram muito similares. Alguns dos custos diretos médicos foram: tratamentos das hepatites e HIV, biópsia,

cirrose compensada e descompensada, hepatocarcinoma, testes de sorologia e NAT e hospitalização. Aqueles estudos que também incluíram a perspectiva da sociedade^{157,163,186} adicionaram também custos não médicos como salários, perda de produtividade (Tabela 21).

Tabela 21 - Elementos considerados nas estimativas de custo.

Estudo	Custos	Moeda/Ano dos custos
Hulst et al, 2008.	Custos Médicos Diretos e Indiretos (Custo dos Testes e do sistema de saúde devido a infecção pelo HIV, perda de produção)	Dólar Americano/2004
Jackson et al, 2003.	Custos Médicos Diretos e Indiretos (Custo dos Testes e médicos devido a infecção por toda a vida)	Dólar Americano/2003
Arturo Pereira, 2003	Custos médicos diretos	Euros/2001
Borkent-Raven et al, 2012.	Diretos (Reagentes, descartáveis, mão de obra, investimentos e Tratamento para os vírus)	Euros/2008
Borkent-Raven et al, 2009	Diretos (Reagentes, descartáveis, mão de obra, investimentos e Tratamento para os vírus)	Euros/2005
Hulst et al, 2009	Diretos (Reagentes e tratamentos para os vírus)	Dólar Americano/2006
Marshall et al, 2004.	Custos Médicos Diretos (Custo dos Testes e médicos devido a infecção por toda a vida)	Dólar Americano/2004
Pereira et al, 2000.	Custos Médicos Diretos (Custo dos Testes e médicos devido a infecção por toda a vida)	Dólar Americano/2000
Aubuchon et al, 1997.	Custos Médicos Diretos (Custo dos Testes e médicos devido a infecção por toda a vida)	Dólar Americano/1995
Davidson et al, 2011.	Custos Médicos Diretos (Custo dos Testes e médicos devido a infecção por toda a vida) e de produtividade	Dólar Americano/2009
Loubiere et al, 2001.	Custos Médicos Diretos (Custo dos Testes e médicos devido a infecção por toda a vida)	Euros/2001
Mafirakureva et al, 2016	Custos Médicos Diretos (Custo dos Testes e médicos devido a infecção por toda a vida)	Dólar Americano/2015
Janssen et al, 2017	Custos Médicos Diretos (Custo dos Testes e médicos devido a infecção por toda a vida)	Dólar Americano/2017
Custer et al, 2017	Custos Médicos Diretos (Custo dos Testes e médicos devido a infecção por toda a vida)	Dólar Americano/2014

9.1.5 Resultado das Análises

A Tabela 22 resume os resultados, ajustados para I\$ no ano de 2018, dos quatorze estudos. Em geral, não houve uma tendência em relação ao tipo de financiador: indústria farmacêutica, Ministério da Saúde, independente ou outro. Van Hulst *et al.*¹⁸⁶ debateram baseado no limiar e ICUR preconizado pela OMS que somente os testes sorológicos foram custo-efetivos. Nenhum dos estudos concluiu que a incorporação do NAT para HIV, HCV ou HBV adicionado à sorologia seria custo-efetiva.

Marshall *et al.*¹⁵⁹ fizeram, ainda, um levantamento de intervenções relacionadas ao sangue que foram adotadas anteriormente, independentemente de seus custos: doação de sangue autóloga em prostactemia transuretral, histerectomia abdominal, substituição total do quadril e tratamento de plasma através de detergentes para o processamento de sangue - todas também não eram custo-efetivas.

Jackson *et al.*¹⁶³ mencionaram que o medo público de certos agentes, pressão política e de sociedades médicas e regulatórias podem levar a tomada de decisões não baseadas somente em AES. Este estudo mostrou, ainda, o baixo custo-efetividade do NAT para HIV, HCV e HBV nos EUA, quando comparado a outras intervenções médicas. E ainda menciona como a eficiência do NAT poderia ser ajustada: redução do custo do teste e/ou eliminação de testes sorológicos redundantes.

Pereira²³⁰ comenta sobre existir uma maior probabilidade de hepatite fulminante e cronificação do vírus em receptores de sangue, pois eles podem estar em tratamento neoplásico e/ou imunossupressores, diferentemente da população em geral, o que favoreceria o uso da tecnologia. Das três estratégias avaliadas, neste estudo, somente a adição dos testes melhorados de HBsAg seria custo-efetiva, dentro do intervalo de aceitação de novas tecnologias. Não foi considerada no modelo a autoimunidade devido à vacinação pelo HBV (receptor e doador), a qual poderia reduzir ainda mais o custo-efetividade do ID-NAT HBV. Por outro lado, o custo-efetividade poderia ter sido melhorado se fossem considerados a imigração de grupos carregadores crônicos de HBV, HBsAg negativos, ou a transmissão secundária a partir dos receptores infectados. Devido ao impacto orçamentário

versus benefício do ID-NAT HBV, o autor sugere o investimento na melhoria da cobertura da vacinação contra o HBV na região.

Diferentemente do Brasil, o Ministério da Saúde holandês negou a utilização de Anti-HBc¹⁶⁵, devido ao baixo custo-efetividade e possível perda de doadores e, por isto, este teste não foi colocado na análise. Ainda, um possível benefício da vacina contra o HBV, através da proteção pelo Anti-HBs, não foi considerado, pois não existe um programa universal para a população na Holanda. Os autores mencionam, ainda, que o HBV NAT é relativamente mais custo-efetivo que outros NAT para HIV ou HCV, pois evita risco, além de reduzir mortalidade ou morbidade.

Ao avaliar cenários bem distintos, Van Hulst *et al.*¹⁵⁸ mencionam que as condições locais de uma região determinam fortemente os desfechos de um modelo econômico matemático. Este estudo avaliou três exemplos (Gana, Tailândia e Holanda) inversamente proporcionais em relação ao desenvolvimento econômico e a taxa de incidência para HIV, HCV e HBV. Ainda, Gana apresentou a maior proporção de RSs jovens 23 anos *versus* 45 na Tailândia e 65 na Holanda. Em nenhum dos cenários ID-NAT foi custo-efetivo (abaixo dos 3x PIB per capita/QALY), porém os melhores custo-efetividades foram encontrados em Gana e Tailândia, devido à idade mais jovem dos RSs aliado ao maior risco de transmissão viral.

Aubuchon *et al.*²²⁷ comentam sobre a alta ICER para a incorporação de NAT-HIV sob a perspectiva do sistema de saúde, fazendo-se necessária uma análise sob a perspectiva da sociedade para avaliar os benefícios e custos totais da tecnologia. Porém, visto os estudos que já avaliaram sob esta perspectiva, não há uma melhora satisfatória do custo-efetividade da tecnologia.

Tabela 22 - Resumo dos achados apresentados de acordo com a perspectiva da análise e tipo de financiador.

Estudo	Conflitos de interesse declarados	Financiador	Desfechos avaliados	Tipo de apresentação do resultado	Sociedade	Perspectiva	Serviço de Saúde
Jackson et al, 2003.	Não	Independente	QALY	ICUR	(US\$ milhões/QALY) MP-16: 10,41 ID-NAT: 12,47		N/D
Huist et al, 2008.	Sim	Independente	DALY	ICER	(US\$ milhões/DALY) MP-16: 3,02 ID-NAT: 4,72		N/D
Davidson et al, 2011.	Sim	N/A	QALYs e infecções prevenidas	ICER	(US\$ milhões/QALY) MP-15: 3,21(73 anos) MP-15: 2,41 (30 anos) MP-15: 2,09 (Recém nascido)		N/D
Aubuchon et al, 1997.	Não	N/A	QALY	ICUR	(US\$ milhões/IP) MP-15: 14,95 (73 anos) MP-15: 14,87 (30 anos) MP-15: 14,84 (Recém nascido)		(US\$ milhões/QALY) NAT: 3,26 (US\$ milhões/QALY) NAT: 2,70
Pereira et al, 2000.	Não	Ministério da Saúde da Espanha	QALY	ICUR	N/D		(US\$ milhões/AVG) MP-50: 130,77 ID-NAT: 1.377,17
Loubiere et al, 2001.	Não	Ministério da Saúde da França	Anos de vida ganho	ICER	N/D		(US\$ milhões/AVG) ID-NAT vs HBSAg atual: 10,05; ID-NAT vs HBSAg melhorado: 91,90;
Arturo Pereira, 2003	Não	Ministério da Saúde da Espanha	Infecções prevenidas, QALY, Anos de vida ganho	ICER	N/D		(US\$ milhões/QALY) ID-NAT vs HBSAg atual: 8,84; ID-NAT vs HBSAg melhorado: 81,51;
Marshall et al, 2004.	Sim	Indústria farmacêutica	QALY e anos de vida ganho	ICUR	N/D		(US\$ milhões/IP) ID-NAT vs HBSAg atual: 2,60; ID-NAT vs HBSAg melhorado: 24,27;
							(US\$ milhões/AVG) MP-16: 3,90 ID-NAT vs MP-16: 13,44 (US\$ milhões/QALY) MP-16: 2,02 ID-NAT vs MP-16: 9,81

continua

Tabela 22 - Resumo dos achados apresentados de acordo com a perspectiva da análise e tipo de financiador.

Estudo	Conflitos de interesse declarados	Financiador	Destacou avaliações	Tipo de apresentação do resultado	Sociedade	Perspectiva	Serviço de Saúde
Berlinkt-Raven et al., 2009	Não	Independente	QALY	ICUR	N/D	(US\$ milhões/QALY) MP-6 vs NAT: 0,43 ID-NAT: 0,74 (US\$ milhões/QALY) Holanda ID-NAT vs MP-6: 75,96 MP-6 vs Sorologia: 9,54	
Huis et al., 2009	Sim	Indústria farmacêutica	DaLY	ICER	N/D	(US\$ mil/QALY) Tailândia ID-NAT vs MP-6: 60,02 MP-6 vs MP-24: 73,61 MP-26: 16,20	
Berlinkt-Raven et al., 2012	Não	Independente	QALY	ICUR	N/D	Gana ID-NAT vs MP-6: 6,65 MP-6 vs MP-24: 3,03 MP-24: 1,51 (US\$ milhões/QALY) MP-6: 7,44 ID-NAT: 6,38	
Mafraikareva et al., 2016	Sim	European Union Seventh Framework Programme (FP7/2007-2013)	QALY	ICUR	N/D	(US\$ milhões/QALY) NAT: 0,019	
Janssen et al., 2017	Não	Alliance of Blood Operators	QALY	ICUR	N/D	(US\$ milhões/QALY) Brasil Sorologia vs Não testar: Dominante MP-16 vs Sorologia: 0,21 ID-NAT vs MP-16: 0,15	
Custer et al., 2017	Sim	ISHT Transfusion-Transmissible Infectious Diseases Working Party	QALY	ICUR	N/D	Gana Sorologia vs não testar: Dominante MP-16 vs Sorologia: 0,008 ID-NAT vs MP-16: 0,009 Holanda Sorologia vs não testar: 0,007 MP-16 vs Sorologia: 9,27 ID-NAT vs MP-16: 114,13 África do Sul Sorologia vs não testar: Dominante MP-16 vs Sorologia: 0,041 ID-NAT vs MP-16: 0,041	
						Tailândia Sorologia vs não testar: Dominante MP-16 vs Sorologia: 0,076 ID-NAT vs MP-16: 0,098 EUA Sorologia vs não testar: 0,084 MP-16 vs Sorologia: 1,76 ID-NAT vs MP-16: 25,13	

conclusão

Davidson *et al.*¹⁵⁷ finalizam o estudo mencionando que, devido ao baixo risco existente de transmissão viral na Suécia, um modelo de avaliação mais elaborado com um desfecho além do utilizado (custo por IP) não alteraria de forma dramática os resultados já obtidos.

Outras limitações dos estudos mencionadas foram: somente foi considerado o risco de transmissão devido à janela imunológica, excluindo as causadas por erros

técnicos e humanos que poderiam ser reduzidas com a implementação de uma nova tecnologia mais automatizada; transmissão secundária de HIV, HCV ou HBV; cálculo do risco residual para HIV; extrapolações de dados de uma região/país para outro, que podem não representar a totalidade do país estudado.

As análises de sensibilidade (Tabela 18) demonstram que os parâmetros com o maior impacto nos resultados das avaliações econômicas foram:

- a) Custo dos tratamentos médicos devido à infecção por transfusão;
- b) Custo dos testes de sorologia e NAT;
- c) Idade do receptor;
- d) Prevalência/Incidência dos vírus na população geral e de doadores.

Um item que não foi verificado em quase nenhum estudo, exceto um que o utilizou somente nos desfechos¹⁶³, é a correção de meio ciclo (*half-cycle correction*). Sun *et al.*²³² explicam que, em uma análise de Markov, as transições de um paciente ocorrem ao final de cada ciclo, mas que, na realidade, este é um processo contínuo, que pode ocorrer durante qualquer momento do ciclo. Para realizar este ajuste, assume-se que as transições ocorram na metade do ciclo. Este fato, entretanto, não impacta de forma expressiva os resultados apresentados pelos estudos, pois o foco foi no total de QALY ganho e todas as coortes analisadas chegariam no mesmo horizonte temporal, que era a morte.

Ao avaliar os efeitos do NAT, não é claro, em nenhum dos estudos, o cálculo para a determinação do período de janela imunológica dos diferentes tipos de teste. Este dado é diretamente relacionado à especificidade, sensibilidade e genótipos abrangidos por um determinado teste e, portanto, pode variar dependendo da tecnologia utilizada. Qualquer forma de extrapolação de dados de eficácia e

efetividade de uma tecnologia para outra pode comprometer os resultados econômicos obtidos, pois NATs de sensibilidades menores podem estar, somente, duplicando os resultados já obtidos pelos SRs, não agregando valor clínico ou segurança transfusional adicional aos RSs. Uma sugestão seria incluir este dado na análise de sensibilidade das avaliações econômicas.

Todos os estudos que avaliaram QALY como um desfecho apresentam de forma clara as referências de obtenção destes dados. Entretanto, Jackson *et al.*¹⁶³ e Pereira²³⁰ apresentam as *utilities*, mas não justificam ou referenciam como chegaram nos valores utilizados em suas análises.

Após avaliar a qualidade do relato dos quatorze estudos através do *checklist* CHEERS¹⁷⁰, foi observado que a maioria dos itens estava presente nas publicações (Tabela 23). Mesmo que todos estudos tenham incluído a localização/país que foi avaliada, nenhum indicou aspectos relevantes do sistema em que a decisão precisa ser feita, ou seja, informações sobre a forma de inclusão de tecnologias de cada país. Um segundo tópico, que poderia ser melhorado é incluir a razão pela qual um determinado desfecho (QALY, DALY, AVG e IP) ou modelo (Markov, árvore de decisão) foi escolhido. Somente um estudo¹⁸⁶ mencionou que DALY foi escolhido para refletir a carga da doença e estar em linha com outras análises de custo-efetividade de prevenção do HIV na África Subsaariana, que reportaram suas razões por DALY. Por último, oito dos quatorze estudos, a maioria publicado antes do ano de 2009, não mencionou de forma clara o potencial conflito de interesse existente.

9.2 Caracterização das doações de sangue e janela imunológica no Brasil

Após envio do questionário para os bancos de sangue públicos e privados, foram obtidas nove respostas, totalizando 673.859 doações de sangue triadas por NAT para HIV e HCV e 357.137 doações triadas por NAT para HBV. No total, foram detectadas e confirmadas um total de seis janelas imunológicas até dezembro de 2014, sendo quatro para HIV e duas para HBV, cujas características socioeconômicas dos doadores encontram-se abaixo:

9.2.1 HIV

1. Doação de sangue confirmada por PCR *in house*, doador masculino de primeira vez, branco, solteiro, 26 anos, com ensino superior completo;
2. DS soroconverteu sete dias após doação em janela, doador masculino esporádico, pardo, solteiro, 27 anos, ensino superior incompleto;
3. DS soroconverteu sete dias após doação em janela, doador masculino esporádico, branco, solteiro, 32 anos, ensino superior completo;
4. DS soroconverteu dezessete dias após doação em janela, doador masculino de repetição, pardo, solteiro, 32 anos, ensino médio completo.

9.2.2 HBV

1. Doação de sangue confirmada por PCR qualitativo, doador feminino de primeira vez, branco;
2. Doação de sangue confirmada por PCR quantitativo, doador masculino de primeira vez, solteiro, 24 anos, ensino médio completo.

Não foi observada nenhuma doação de sangue em janela imunológica para o HCV.

Avaliando o rendimento do teste NAT para esta amostragem, obtém-se:

HIV - 5,9* (IC95%: 2,3 - 15,2)

HBV - 5,6* (IC95%: 1,5 - 20,4)

HCV - 0* (IC95%: 0 - 5,7)

* n/1.000.000 doações.

Vê-se, portanto, que há uma tendência nos doadores de sangue em período de janela imunológica, sendo em sua maioria jovem (abaixo dos 35 anos) e do sexo masculino.

9.3 Avaliação econômica do NAT para HIV, HCV e HBV no Brasil

No cenário brasileiro não foi definido um valor explícito do limiar de custo-efetividade para o SUS²³³. Muitas discussões vêm sendo feitas sobre este tema no Brasil, como o Projeto de Lei do Senado (PLS) no 415, de 2015, de autoria do Senador Cássio Cunha Lima²³⁴, porém, em seu parecer final, com base na literatura disponível no Brasil sobre o tema, foi votado a grande dificuldade atual para a definição deste valor.

Alguns pesquisadores da Inglaterra e Argentina sugerem para o Brasil um valor de limiar de custo-efetividade menor do que 1 PIB per capita²³⁵, ou seja, US\$ 8.840,00²¹⁸ para o ano de 2016.

Recentemente, também, a OMS retirou a recomendação de uso do limiar de 3 PIB per capita/DALY, evitado ao considerar que ele não possui a especificidade

necessária para os processos de tomada de decisão nos países, podendo levar a decisões equivocadas de alocação de recursos²³⁶.

Mesmo sem esta definição explícita do valor, todas as estratégias de triagem de sangue incluídas nesta análise possuíam o registro sanitário no Brasil emitidas pela ANVISA e foram utilizadas para obtenção dos custos, ACE/ACU e cálculo da ICER/ICUR.

O número de doações de sangue contaminadas e QALY ganho para cada milhão de doações triadas depende primariamente da taxa de infecção nas doações de cada país¹⁷¹. Com base nos resultados do modelo, seria esperado, caso não fosse realizado nenhum teste nas doações de sangue, um total de aproximadamente 2.800 infecções por HBV ou 3.800 por HIV ou HCV, levando em consideração o total de doações de sangue no país para o ano de 2015¹⁰ (3.720.867 doações).

Pela tabela abaixo, pode-se verificar que os testes sorológicos mais simples foram os grandes responsáveis pela diminuição de pelo menos 95% das infecções transfusionais por HIV, por exemplo. E junto com cada novo teste/tecnologia adicionada à estratégia de triagem de doação de sangue, além de um custo adicional, foi verificado um aumento do QALY ganho com o objetivo de chegar ao “risco zero” de infecção transfusional.

Tabela 24 - Estimativa de utilidade em termos de infecção remanescente e total de QALYs ganho por 1 milhão de doações triadas, utilizando diferentes estratégias de triagem de sangue para HIV, HCV e HBV.

	Infecções por HIV	Infecções por HCV	Infecções por HBV	Custos Totais (US\$)	Total QALYs ganhos	ICUR (US\$/QALY)
Não Fazer Nada	1.039,73	1.010,79	757,22	27.307.210,00	0,0	-
HIV Ab + HCV Ab + HBsAg	52,65	13,76	9,09	9.948.110,00	4.213,8	Dominante
HIV Combo + HCV Combo + HBsAg	38,91	2,95	9,09	9.659.128,00	4.261,7	Dominante
MP6 + SR	27,16	2,20	6,90	16.630.894,00	4.291,8	231.630,00
ID NAT + SR	14,52	1,16	4,89	N/A	4.322,0	N/A

Nota: Cada opção de estratégia de triagem foi comparada com a da linha acima. Estratégias indicadas como “Dominante” são mais efetivas e menos custosas que seu comparador.

Intervenções menos custosas para o sistema de saúde e mais efetivas significam que agregam um maior nível de saúde para a população e são definidas como “dominantes” em relação a seus comparadores. Em comparação ao cenário hipotético e teórico de “não fazer nada” (nenhum teste de triagem de sangue realizado), todas as estratégias analisadas são “dominantes”, ou seja, são mais eficientes e/ou geram ganhos de recurso para o sistema de saúde.

Ao avaliar uma estratégia em relação a outra, de acordo com a tabela anterior, pode ser observado que somente não temos este cenário quando comparamos MP6+SR em relação ao HIV Combo + HCV Combo + HBsAg. Ou seja, esta é a relação “dominada” a uma ICUR de US\$ 231.630,00/QALY ganho.

Ao fazer a mesma análise para o desfecho AVG, alterando todos os *utilities* do modelo para “1”, a ICER passa a ser 42,81% maior, elevando-se para US\$ 330.790,00/AVG. Neste caso, tem-se o ano de vida normalizado e ajustado para “1”, independente do estado de saúde e, conseqüentemente, o seu custo também é elevado se comparado com o desfecho QALY.

Tabela 25 - Estimativa de efetividade em termos de infecção remanescente e total de AVG ganho por 1 milhão de doações triadas, utilizando diferentes estratégias de triagem de sangue para HIV, HCV e HBV.

	Infecções por HIV	Infecções por HCV	Infecções por HBV	Custos Totais (US\$)	Total AVG ganhos	ICER (US\$ / AVG)
Não Fazer Nada	1.039,73	1.010,79	757,22	26.983.211,00	0,0	-
HIV Ab + HCV Ab + HBsAg	52,65	13,76	9,09	9.931.702,00	2.646,8	Dominante
HIV Combo + HCV Combo + HBsAg	38,91	2,95	9,09	9.647.004,00	2.679,4	Dominante
MP6	27,16	2,20	6,90	16.622.432,00	2.700,5	330.790,00
ID NAT	14,52	1,16	4,89	N/A	2.722,6	N/A

Nota: Cada opção de estratégia de triagem foi comparada com a da linha acima. Estratégias indicadas como “Dominante” são mais efetivas e menos custosas que seu comparador.

Esta mesma diferença entre os dois distintos desfechos, QALY e AVG, para a AES do NAT em transfusão de sangue, também foi observada na RevS desenvolvida nesta tese, e as diferenças estiveram entre 13,68%²³⁰ e 93,06%¹⁵⁹.

Assim, a diferença observada nesta análise encontra-se neste intervalo, já identificado na literatura.

A não observação de diferenças entre os diferentes tipos de SR é pelo fato de um mesmo custo ter sido aplicado independente do tipo de SR, devido à forma de ressarcimento do SUS para este procedimento. Com uma maior sensibilidade de teste ao mesmo custo para realizá-lo, a estratégia de triagem passa a ser “dominante” em relação à anterior.

Ao realizar a análise de sensibilidade univariada para os parâmetros pré-definidos (idade do receptor de sangue, custo do NAT e do tratamento de hepatite/HIV, sensibilidade do NAT, cobertura vacinal e epidemiologia para os vírus), obtiveram-se os seguintes resultados da tabela abaixo.

Tabela 26 - Análise de sensibilidade univariada da ICUR para a estratégia dominada (MP6 +SR) em relação ao cenário HIV Combo + HCV Combo + HBsAg [em dólares para o ano de 2018 por QALY].

Parâmetros	Infecções remanescentes utilizando o MP6 para os distintos valores						ICUR (US\$/QALY)
	HIV	HCV	HBV	Custos (US\$)	QALYs	ICUR (US\$/QALY)	
Receptor Mín.	27,16	2,20	6,90	16.653.368,00	7.886,70	123.923,00	
Receptor Máx.	27,16	2,20	6,90	16.540.826,00	1.266,80	813.447,00	
Trat. Hep. Mín.	27,16	2,20	6,90	16.630.643,00	4.291,80	231.632,00	
Trat. Hep. Máx.	27,16	2,20	6,90	16.632.079,00	4.291,80	231.617,00	
Trat. HIV Mín.	27,16	2,20	6,90	16.603.027,00	4.291,80	232.030,00	
Trat. HIV Máx.	27,16	2,20	6,90	16.603.027,00	4.291,80	232.030,00	
Custo NAT Mín.	27,16	2,20	6,90	12.730.894,00	4.291,80	102.056,00	
Custo NAT Máx.	27,16	2,20	6,90	29.340.894,00	4.291,80	653.906,00	
Sens NAT Mín.	24,27	1,46	5,72	16.601.127,00	4.299,50	183.840,00	
Sens NAT Máx.	25,92	1,63	5,80	16.611.601,00	4.295,50	205.788,00	
Cob. Vac. Mín.	27,16	2,20	11,90	16.639.445,00	4.604,20	218.853,00	
Cob. Vac. Máx.	27,16	2,20	0,68	16.620.263,00	3.903,50	249.740,00	
Epi. Mín.	6,79	0,55	1,72	16.502.726,00	4.342,50	933.311,00	
Epi. Máx.	47,06	3,85	12,07	16.757.160,00	4.242,20	132.539,00	
Desconto Mín.	27,16	2,20	6,90	16.787.049,00	12.561,80	76.957,00	
Desconto Máx.	27,16	2,20	6,90	16.677.460,00	6.333,60	155.519,00	

Pela tabela acima, pode-se verificar cada parâmetro alterado durante a análise de sensibilidade univariada, as infecções remanescentes e o custo para cada realidade. Somente o custo do NAT para o modelo apresentado foi capaz de alterar o valor de aproximadamente US\$ 16 milhões para US\$ 12,73 milhões, quando seu custo é igual aos SRs (US\$ 3,14), ou para US\$ 29,34 milhões, quando é elevado ao seu valor máximo verificado para o setor público brasileiro (US\$ 19,75).

De acordo com a figura a seguir, os únicos parâmetros que alteraram consideravelmente a ICUR do cenário dominado foram: taxa de desconto, idade do receptor, custo do NAT e incidência/prevalência dos vírus. Para todos os outros parâmetros, não houve uma modificação significativa da ICUR obtida.

Inclusive a alteração da sensibilidade do NAT não levou a diferenças significativas na ICUR. Muitas vezes, pensa-se este fazer a diferença na AES da tecnologia, pois testes mais sensíveis reduziram ainda mais a janela imunológica. Porém, para este cenário analisado, o custo do NAT mostrou-se mais importante se comparado a sensibilidade do teste.

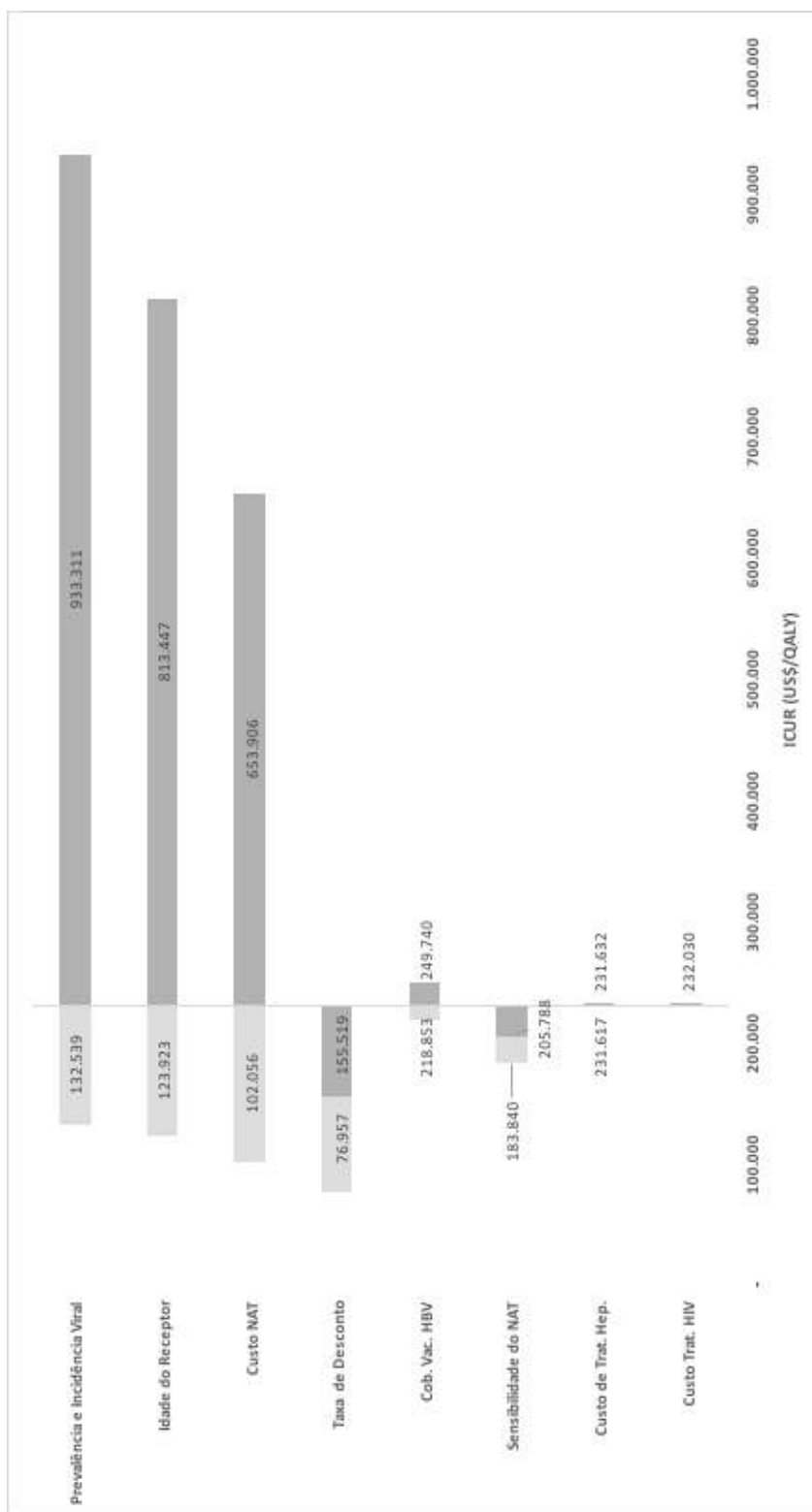


Figura 18 - Resultados da ICUR para cada parâmetro alterado durante a análise de sensibilidade univariada para a estratégia dominada (MP6 +SR) em relação ao cenário HIV Combo + HCV Combo + HBsAg [em dólares para o ano de 2018 por QALY].

Modificando simultaneamente todos os parâmetros para favorecer o ICUR (Custo trat. Mín., Cob. vac HBV Máx., Prev. e Inc. Máx., Sens. NAT. Max., Custo NAT Mín., Idade Receptor Mín. Desconto mín.) e desfavorecer o ICUR (Custo trat. Máx, Cob. vac HBV Mín., Prev. e Inc. Mín., Sens. NAT. Mín., Custo NAT Máx., Idade Receptor Máx., Desconto Máx.), verifica-se a ICUR mínima e máxima que poderia ser obtida para a realidade do modelo. Este intervalo iria desde um cenário de US\$ 3.402,00/QALY, chegando até, aproximadamente, 807 vezes o PIB *per capita* do Brasil (US\$ 7.130.698,00/QALY).

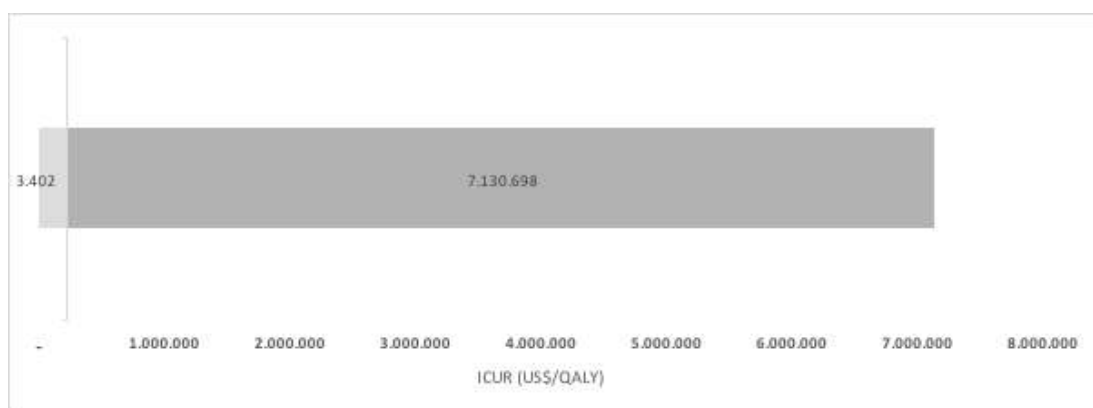


Figura 19 - Resultados da ICUR mínima e máxima alterando simultaneamente todos os parâmetros para a estratégia dominada (MP6 +SR) em relação ao cenário HIV Combo + HCV Combo + HBsAg [em dólares para o ano de 2018 por QALY].

10 DISCUSSÃO

10.1 Revisão Sistemática

O contínuo aumento de novas tecnologias em saúde alinhado a seus custos elevados e a pressão na racionalização da alocação de recursos têm colocado a discussão de acesso e AES no centro de muitos debates. Estas discussões são especialmente relevantes para dar subsídios na escolha de financiamento de uma intervenção para o sistema de saúde em detrimento de outras, especialmente no Brasil, onde há um sistema público integral e universal.

Neste contexto, surgem as RevS de AES, que, mesmo sendo superadas em número pelas revisões de estudos clínicos, sua importância vem sendo expressada pelas principais agências de avaliação de tecnologias (AAT), como o NICE, *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) e CADTH¹⁷⁶, por reunir de forma sistemática e organizada informações de diversas bases de dados e dos *checklists*; dessa maneira, é possível avaliar a qualidade dos estudos e ter uma visão racional e padronizada das publicações.

Entretanto, RevS de AES apresentam alta complexidade para a realização e desenvolvimento da meta-análise, devido à extensa heterogeneidade entre as metodologias e variáveis dos estudos a serem incluídos.

Assim, as conclusões são mais amplas, abrangentes e apresentadas, por exemplo, de forma narrativa. O benefício deste tipo de revisão é auxiliar com base

em um levantamento de todas as variáveis, suposições e limitações disponíveis para a construção de modelos para tomada de decisão local.

Estes tipos de estudos, ainda, permitem avaliar se os resultados podem ser generalizados ou transferíveis e estabelecer a necessidade, ou não, de desenvolvimento de estudos locais para estimar a razão de custo-efetividade de novas tecnologias a serem eventualmente incorporadas¹⁷⁶.

Uma revisão publicada em 2002¹⁶⁷ focada em AES de tecnologias que elevariam a segurança do sangue incluiu, além do NAT para HIV, HBV e HCV, também a leucorredução, plaquetas de doador único e inativação dos hemocomponentes por tratamentos com solventes e detergentes. Entretanto, esta não era uma RevS de acordo com as normas do CRD¹⁶⁹, pois não foi incluída a base de dados LILACS, que poderia trazer informações importantes da América Latina; não ficou claro como os custos foram normalizados, para qual moeda e, por ser um estudo de 2002, muitas AES de NAT recentes não estavam na revisão.

Assim, a inexistência na literatura de uma RevS de AES para o NAT HIV, HCV e/ou HBV fez com que esta análise fosse desenvolvida, incluindo a avaliação crítica das metodologias e dos estudos publicados que estavam de acordo com os critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos.

O conhecimento limitado do impacto econômico do NAT para HIV, HCV e HBV entre os diferentes países e realidades, a variabilidade de desfechos utilizados e abordagem clínica entre as diferentes AES identificadas na literatura dificultam qualquer desenvolvimento de comparações ou extrapolações de uma realidade para outra.

Esta necessidade de técnicas de avaliações consistentes e integradas²³⁷ já vêm sendo debatida na literatura, reforçada pela questão dos altos custos, impactos econômicos, políticas públicas e a questão de valor *versus* preço²³⁷⁻²³⁹ no processo de tomada de decisão para a incorporação de novas tecnologias com o objetivo de ampliar, ainda mais, a segurança do sangue a ser transfundido.

O custo crescente em hemoterapia é a soma da consequência do aumento dos agentes emergentes transmitidos pelo sangue e do objetivo de atingir o “risco zero” transfusional. Um forte exemplo é o WNV, nos EUA, onde a sua testagem molecular é obrigatória e um estudo mostrou que seu custo-efetividade é mais favorável do que o NAT para HIV, HBV e HCV²⁴⁰ para cada QALY ganho.

Ao desenvolver uma AES para a triagem de sangue, além do QALY, outros desfechos também podem ser discutidos e analisados. Entre os estudos incluídos na revisão, observou-se quatro diferentes desfechos. Alguns estudos avaliaram mais de um tipo de desfecho ao mesmo tempo, totalizando dezoito possibilidades, sendo que a maioria avaliou QALY (11/18 desfechos), seguidos de AVG (3/18 desfechos), IP (2/18 desfechos) e DALY (2/18 desfechos).

Além do desfecho, a perspectiva de um estudo é uma escolha metodológica¹⁷⁶, entretanto, muitas agências de ATS - como o NICE, no Reino Unido, e a CONITEC, no Brasil - exigem a perspectiva do pagador nos dossiês submetidos, mesmo esta sendo mais limitado quando comparado à perspectiva da sociedade. Esta exigência auxilia no debate sobre a incorporação de uma tecnologia e a análise do impacto orçamentário e custo que está sob a gerência direta do tomador de decisão do sistema de saúde. Outros custos como aposentadoria precoce, processos judiciais criminais e cíveis, pagamentos de indenizações, perda de trabalho, necessidades especiais, transporte e cuidadores também poderiam ser levados em

consideração para um debate mais amplo, pois, indiretamente, fazem parte da agenda saúde por se relacionarem com os aspectos psicológicos e físicos da vida de um RS, que poderia ser infectado através de uma transfusão de sangue contaminado.

Avaliando os quatorze estudos da revisão, 78% foram sob a perspectiva do sistema de saúde/pagador e somente 22% avaliaram o NAT sob a ótica da sociedade, sem significativa diferença entre os desfechos das duas perspectivas. Indo além das diferenças entre as perspectivas e desfechos, os estudos avaliaram o NAT desde doações individuais até em *pools* de cinquenta doações individuais, fazendo ainda mais difícil qualquer comparação entre os estudos, pois o custo de um teste é inversamente proporcional ao tamanho do *pool*. Quanto maior o tamanho do *mini-pool*, menor a necessidade de infraestrutura (reagentes, mão de obra, equipamentos, tamanho do laboratório) para testar a mesma quantidade de doações se comparado a testagem em doações individuais.

Em relação ao tipo de financiador dos estudos, não houve diferença significativa entre os resultados dos desfechos analisados. Mesmo os estudos financiados pela indústria farmacêutica^{158,159} apresentaram resultados muito próximos aos independentes^{163,165,171,186,228,231} ou patrocinados pelos ministérios da saúde^{198,226,229,230}.

Uma população jovem de RS combinada com um alto risco de TTI viral favorece a incorporação de novos testes para a triagem de sangue, como o NAT para HIV, HBV e HCV. Gana, por exemplo, mostrou que o NAT é somente custo-efetivo em *mini-pools* de 24 amostras individuais era custo-efetivo¹⁵⁸. Entretanto, no mesmo estudo, isto não é observado na Holanda, outro país analisado, onde os RS apresentam uma idade mais avançada e há um menor risco de TTI.

Assim, é verificada a dificuldade de transferência de dados de um país para outro, não somente pelas diferenças entre a idade dos receptores de sangue e risco da transmissão viral, mas também pelas diferenças entre os custos médicos, protocolos clínicos, acesso aos tratamentos e sistema de saúde, entre outros. Uma possível solução seria ter uma ferramenta aberta e de fácil utilização, a qual permitisse, por meio de dados locais e específicos, obter uma análise de custo-utilidade para a triagem de HIV, HCV ou HBV para um determinado país ou instituição¹⁷¹, como desenvolvido pela ISBT. Outra opção seria o desenvolvimento local de um modelo de análise de decisão, que implicaria conhecimentos específicos tanto de hemoterapia quanto de AES.

Esta revisão serviu de base para adaptar o modelo de AES disponível *on-line*^{158,228} e, assim, refletir o protocolo de triagem de sangue no Brasil, estados da doença e abordagens clínicas para o ano de 2017. Esta data é relevante, pois é posterior à obrigatoriedade do NAT para HIV e HCV no país em 2013²⁴¹ e o NAT para HBV em 2016⁹, além de ter os protocolos clínicos atuais do SUS publicados.

10.2 Caracterização das doações de sangue e janela imunológica no Brasil

Com base na amostra de respostas obtida, os rendimentos dos testes NAT HBV e HIV no Brasil mostraram-se muito próximos, sugerindo que há maior relevância destes dois vírus no Brasil se comparado ao teste NAT HCV, que não apresentou nenhum caso de janela para o período analisado. Ainda, o valor de rendimento obtido para o HIV mostrou-se semelhante ao apresentado em 2015, porém, para o HBV, o rendimento foi 6,1 vezes menor, provavelmente, devido à pequena amostra analisada.

Os valores de rendimentos discrepantes evidenciam a importância de avaliar sistematicamente o teste NAT no Brasil para tomadas de decisão baseadas na realidade nacional. Além disso, o conhecimento das características do doador em janela, dado ainda não presente nos relatórios de hemovigilância do Brasil e cadernos de produção hemoterápica, pode auxiliar no desenvolvimento de ações efetivas e direcionadas a esta parcela específica de DS com o objetivo de reduzir ainda mais o risco de doações no período de janela imunológica. Este fato é de extrema importância, pois existe o perigo de estes possíveis buscadores de testagem estarem inclusive no período de eclipse²⁴², aquele logo após a infecção e com baixa replicação viral, estando, portanto, com níveis de material nucleico inferiores ao limite inferior de sensibilidade do NAT, podendo gerar um resultado falso-negativo destes testes, e a doação ser liberada para transfusão.

Outro dado não presente nos relatórios hemoterápicos oficiais do Brasil é a separação dos resultados de Sorologia e NAT por tipo de doador (primeira-vez, repetição e esporádico). Esta informação poderia ser utilizada para o cálculo da incidência e prevalência dos possíveis contaminantes do sangue entre a população de DS e auxiliar no fortalecimento de ações segmentadas por tipo de doadores, além da verificação da sua efetividade ao longo dos anos após a implementação.

Seria esperado, como nos países com maior experiência com o NAT, maior rendimento para o HIV e HCV, porém, no Brasil, até reforçado pela publicação a respeito do NAT de Biomanguinhos que o maior rendimento se dá para o NAT HBV²¹⁹. Este fato é curioso, pois no país são obrigatórios dois testes sorológicos na triagem de sangue para o HBV (HBsAg e Anti-HBc). Assim, este maior rendimento para o teste molecular de HBV não são infecções ocultas, como mencionado em

muitas publicações que somente avaliam o HBsAg, mas, sim, doações realmente em janela imunológica sendo negativa para os dois SR mencionados anteriormente.

Uma possível explicação para este fato pode ser o comportamento e perfil da população e DS no Brasil. Na última publicação do boletim epidemiológico de hepatites virais do MS⁸⁵, verifica-se para o HBV, no período 2003-2016, um aumento da via sexual como uma possível fonte de mecanismo de infecção, em detrimento das demais fontes. Além disso, há no país uma redução do uso de drogas injetáveis²⁴³ e a existência de testes mais sensíveis para o HCV, reduzindo o risco de transmissão deste vírus pelo sangue, principal fonte de contaminação. Tal fato poderia levar a um aumento de novas infecções de HBV, inclusive as de janela imunológica com a redução da incidência de HCV na população de DS, não resultando em nenhum caso de janela imunológica para este último vírus, visto pelo questionário e o menor rendimento do NAT para HCV de Biomanguinhos²¹⁹, se comparado aos dos outros dois vírus.

10.3 Avaliação econômica do NAT para HIV, HCV e HBV no Brasil

A maioria dos países, independente de seu tipo de sistema de saúde, apresenta recursos financeiros limitados e a escolha de uma tecnologia em saúde pode limitar a implementação ou reembolso de outra. A análise de custo-utilidade pode ser uma ferramenta auxiliar na tomada de decisão entre diferentes propostas para comparar a que agregaria o maior acréscimo de saúde a população e seu impacto ao sistema de saúde.

A limitação financeira presente especialmente em países em desenvolvimento, como o Brasil, faz com que a AES seja ainda mais importante nestes locais. Entretanto, devido à limitação de conhecimento de metodologias,

disponibilidade de dados e recursos financeiros, a sua utilização e desenvolvimento ainda é reduzida, se comparada com a produção intelectual dos países desenvolvidos. Assim, onde este conhecimento mais seria útil, é justamente onde menos há a disponibilidade.

Ao avaliar o processo de recomendação pela Conitec e o perfil das demandas e incorporações de medicamentos, Caetano R. *et al.*²⁴⁴ identificaram que, para o período de janeiro/2012 a junho/2016, foram recebidas 485 submissões; destas, 92,2% relativas a pedidos de incorporação e 62,1% para medicamentos, dos quais 93 (30,1%) com recomendação favorável à incorporação.

Ainda, as demandas internas, ou seja, originadas do MS, obtiveram maior sucesso de parecer positivo se comparado às originadas externamente (indústria farmacêutica, associações médicas e de pacientes, entre outros). Yuba *et al.*²⁴⁵ identificaram que, entre julho de 2012 e dezembro de 2016, entre as demandas internas, a recomendação de incorporação foi dada a 70,9% dos casos.

Esta maior taxa de sucesso das demandas internas ao governo brasileiro pode ser de certa forma justificada, pois o processo de priorização é baseado nos seguintes critérios: relevância epidemiológica; relevância para a política e os serviços de saúde; conhecimento avançado sobre o tema; viabilidade operacional; e demanda social/judicial como exigência de ações do Estado²⁴⁶. Assim, esta limitação em ter critérios explícitos e amplos de priorização das tecnologias submetidas no Brasil, não incluindo o impacto clínico e econômico, além de não existir um limiar de custo-efetividade ou utilidade, pode ser também verificada nas últimas recomendações de incorporações de tecnologias para o ano de 2018.

Para este ano, a CONITEC recomendou a incorporação de Tafamidis meglumina no tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar relacionada à proteína transtirretina a um ICUR de US\$ 285.811,44/QALY, gerando um impacto orçamentário de US\$ 116,57 milhões em cinco anos. Em contrapartida, não foi recomendada a incorporação de acetato de lanreotida para o tratamento de tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos a um ICER de US\$ 15.476,58/AVG e cetuximabe para o tratamento do câncer colorretal metastático RAS selvagem com doença limitada ao fígado em primeira linha a um ICER de US\$ 16.642,23/AVG. Respectivamente, os medicamentos levariam a um impacto orçamentário em cinco anos de US\$ 95,60 e US\$ 197,65 milhões.

Uma comparação e obtenção de conclusões entre diferentes propostas é muito difícil de ser obtida. Como já se viu na RevS de estudos econômicos de NAT, há dificuldade de analisar os diferentes estudos de uma mesma tecnologia. Quando se trata de tecnologias diferentes, esta comparação, para identificação e priorização da tecnologia mais favorável para o sistema, fica ainda mais desafiadora, e critérios amplos e claros de priorização poderiam auxiliar na tomada de decisão e evitar possíveis vieses.

Outro ponto identificado é que somente 9,6% de todas as incorporações de demandas internas incluíram AES completas, ao compasso que entre os demandantes externos que obtiveram recomendação positiva de incorporações, o valor foi de 76,9%. Há, portanto, para as demandas internas, além da maior probabilidade de recomendação positiva, o envio de uma menor quantidade e qualidade de evidências para a apreciação da CONITEC.

Este fato é evidenciado especificamente nos dois relatórios da CONITEC, em que se debateu a tecnologia NAT para a triagem de doações de sangue no Brasil. O

relatório nº 26 de 2013, intitulado TESTE DE AMPLIFICAÇÃO DE ÁCIDOS NUCLEICOS (NAT) PARA DETECÇÃO DOS VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV) E DA HEPATITE C (HCV)²⁴⁷, é uma análise de custo simples, em que se menciona o valor de US\$ 4,30 por doação de sangue referente somente aos insumos do teste, resultado de uma parceria entre o Instituto de Biologia Molecular do Paraná (IBMP), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) e a empresa alemã Qiagen.

Entretanto, este valor não inclui os equipamentos adquiridos para a realização do teste, mencionado anteriormente, manutenções, peças dos equipamentos, assistência técnica e científica, controles positivos e negativos da amostra, custos para o desenvolvimento dos testes e central de atendimento para suporte técnico-científico. Além disso, uma análise completa de custo-efetividade também não foi realizada, comparando com a tecnologia utilizada na época, como solicitado pelos manuais da CONITEC, a sorologia isolada, em que seria possível calcular a ICER ou ICUR e o real e total impactos econômicos para o SUS da incorporação da tecnologia nacional.

Ainda, no mesmo relatório, é mencionado que a escolha de iniciar a testagem com o HIV e o HCV foi devido “à alta prevalência e maior risco de transmissão transfusional desses patógenos”. Porém, em 2012, como já mencionado, foi evidenciado o maior risco no Brasil para o HBV, independente da vacina existente e dos dois testes sorológicos para este vírus na triagem de sangue do país. Este dado foi confirmado com a publicação do rendimento do NAT de Biomanguinhos em 2018²¹⁹, quando foi mencionado que, ao triar 13.610.536 doações, foram detectadas 63 e 28 doações, respectivamente, em janela imunológica para o HIV e HCV.

Entretanto, para o HBV, foram identificadas 42 doações em janela imunológica em 5.795.424 doações testadas, mesmo com a utilização do Anti-HBc e HBsAg.

A efetividade do NAT para HIV, HBV ou HCV, difere muito de país para país e certas extrapolações são difíceis, principalmente, para definições de políticas públicas. Devido à realidade epidemiológica distinta entre os DS e os vírus de um local, o NAT pode ter um rendimento maior para o HIV e o HCV, como é o caso da Alemanha e Estados Unidos, porém maior para o HBV na Argentina²⁴⁸ e no Brasil. Um boletim publicado em 2007²⁴⁹ mencionou a estratégia da Hemorrede brasileira, que debateu a falta de evidências locais sobre a efetividade do NAT no Brasil e mencionou o custo de US\$ 30,00 para o teste na época.

Em relação a custo, o repasse calculado no ano de 2013 seria de R\$ 10,94, porém, por meio do relatório nº110 de 2014, intitulado PROCEDIMENTO DO TESTE DO ÁCIDO NUCLEICO (NAT) EM AMOSTRAS DE SANGUE DE DOADOR, o custo definido ficou em R\$ 9,34 e, assim, foi calculado o impacto orçamentário para o sistema. Mais uma vez, somente foram computados os custos indiretos do teste e, portanto, não se tem conhecimento do custo total do teste NAT de Biomanguinhos. Para o efeito desta análise, foram computados o valor de R\$ 9,34 mais o valor de US\$ 4,30, contudo, devido ao que foi já mencionado, este valor está subestimado e, portanto, a ICUR seria ainda maior do que o calculado, visto que o custo do teste NAT impacta diretamente no custo-utilidade, como evidenciado por meio da análise de sensibilidade univariada.

A fim de garantir a manutenção da transparência na tomada de decisões de incorporação de tecnologias para o SUS, além de fazer a revisão periódica do que já foi incorporado, é de extrema importância conhecer o real custo completo do NAT no Brasil, incluindo suas variantes diretas e indiretas. Este dado, como viu-se na análise

de sensibilidade univariada, foi um dos principais responsáveis pela alteração da ICUR. Assim, este conhecimento econômico, aliado a efetividade do teste NAT de Biomanguinhos facilitaria uma análise ampla e mais próxima da realidade, para, se necessário, rever a forma atual do reembolso do teste NAT em nosso país e seu possível custo.

Além da dificuldade de estimar o custo do NAT no Brasil, outro grande desafio para a realização do estudo foi a obtenção do custo real de um paciente com HIV, AIDS e hepatite B e C para o SUS. Mesmo após diversas buscas nas bases de dados científicas e conversas com *experts* da área, verificou-se que este é um dado não conhecido pelos diferentes atores do sistema.

Para o caso da hepatite C, o manejo desta doença foi totalmente modificado na última década com novas opções terapêuticas com chances de cura da infecção viral próximas a 100%. Com isto, evita-se o seu avanço e as demais consequências, como transplantes hepáticos, hepatocarcinomas, cirroses. Até a política pública vem se modificando, pois, inicialmente, eram tratados somente os pacientes com graus de fibrose F3 e F4, o que foi ampliado para F2 no último PCDT para a doença.

Os medicamentos para o tratamento da infecção para o HCV são obtidos por compras centralizadas, cujo procedimento é dispensado para as secretarias estaduais e municipais, que ficam a cargo da entrega aos pacientes, além de todo o tratamento de possíveis complicações da doença através de seu serviço ambulatorial - portanto, o custo total da doença é fragmentado.

No caso da infecção pelo HBV, o avanço terapêutico não foi tão grande, se comparado ao HCV, porém, devido ao componente vacinal e às diversas etapas de reativação do vírus e a possibilidade de hepatite B fulminante, a obtenção do custo

total por paciente também seja de complexa obtenção. O gerenciamento dos pacientes com HBV se assemelha ao de HCV, seja nas obrigações das diferentes esferas e obtenção de insumos terapêuticos.

O programa brasileiro de HIV/AIDS é reconhecido mundialmente, devido à sua abordagem integrada de prevenção, respeito aos direitos humanos e acesso universal gratuito aos antirretrovirais mais modernos disponíveis²⁵⁰. E mesmo com alguns estudos que debatem o motivo de morte de pacientes com AIDS no Brasil²¹⁷, o custo de um paciente de HIV/AIDS para o SUS não é conhecido. Como a infecção pelo HIV pode acometer diversas doenças oportunistas - tratadas com intervenções médicas custeadas pelo serviço ambulatorial estadual e municipal, cujos tratamentos não são comprados de forma centralizada como os antirretrovirais - faz-se complexo o acompanhamento dos pacientes e o cálculo de seu custo total ao sistema. Além disto, com a nova regulamentação de início de tratamento independente da carga viral e células CD4+¹⁸¹, todo um novo perfil da doença pode ser obtido, gerando como consequência um novo custo total por paciente, pois poderiam ser evitadas demais complicações da infecção viral não tratada.

É estimado que o MS em 2015 gastou US\$ 793.595.982,00²⁵¹ com o HIV no país. Estes valores incluem somente os custos com os ARTs, testes de diagnóstico, acompanhamento do tratamento e todos os custos de prevenção (campanhas e preservativos). Ou seja, todos os custos de responsabilidade do governo federal. Estes valores podem estar subestimados, pois não incluem os gastos das outras esferas do SUS: estaduais, municipais e nem verbas de programas específicos para o HIV/AIDS.

A título de exercício, foi feito uma divisão deste valor pelo número de pessoas vivendo com o HIV em 2016, mencionado pelo relatório (830.000 pessoas),

chegando a um valor médio de US\$ 956,14/pessoa com HIV. Este valor não se mostra muito inferior ao obtido por meio do modelo desenvolvido neste estudo para o HIV, porém não diferencia o paciente com HIV e AIDS, cujos custos podem ser muito diferentes e nem os custos das demais esferas do sistema de saúde.

Assim, devido à conformação do SUS e das responsabilidades dos diferentes níveis do sistema - federal, estadual e municipal - além das formas de repasses (compra centralizada e envio de produtos, repasses através de valores de procedimentos, programas especiais), o cálculo de um paciente seja para HIV, AIDS, hepatite B ou C é algo complexo. Agregado a este fato, devido às modificações atuais dos PCDTs, ampliação das tecnologias existentes que muitas já “curam” infecções e flutuações na prevalência/incidência dos vírus, estudos que busquem o custo total, seja por microcusteio ou outra técnica para estas infecções para o conhecimento dos gestores de saúde e melhor aplicação dos recursos, seriam de extrema importância para o Brasil.

Além da baixa informação a respeito da história do HIV, HBV e HCV no Brasil sob a perspectiva do SUS e seus custos, dados sobre a utilização do sangue em nosso país também poderiam ser melhor detalhados. Nos relatórios nacionais de hemoterapia, menciona-se muito sobre a característica do DS e perfil sorológico, mesmo sem distinguir a prevalência e incidência dos marcadores entre diferentes tipos de doadores, porém dados da literatura a respeito do uso do sangue ainda são escassos. Gonzalez *et al.*²³ mencionam que 67% do sangue transfundido no HCSP é realizado em admissão geral ou pronto-socorro.

A maior utilização do sangue nestes setores do hospital reflete uma característica de países em desenvolvimento, onde a sua utilização ocorre devido a acidentes e situações do dia a dia, levando a média da nossa população de

receptores ser mais jovem (49 anos)²³, se comparado aos Estados Unidos (60 anos)¹⁶³.

A hemorragia é a principal causa de morte materna em todo o mundo²⁵² e, aqui no Brasil²⁵³, foi mostrado, por meio de dados do SIM e Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos (Sinasc), entre 1997 e 2009, que ocorreram 22.281 mortes maternas, dentre as quais, 3.179 mortes (14,2%) devido ao sangramento. Os autores encontraram uma razão de morte materna (total de mortes maternas/total de nascidos vivos x 100.000) por hemorragia de 9,96 e sem grandes reduções no período avaliado pelo estudo. Este seria outro dado interessante para comprovar a utilização do sangue no Brasil, principalmente, nos departamentos mencionados e a menor idade dos receptores de sangue.

Assim, verifica-se a complexidade em criar um modelo econômico para hemoterapia e triagem de doações de sangue. Diversas variáveis precisam ser levadas em consideração desde os testes a serem utilizados e suas sensibilidades, características do RS, epidemiologia dos vírus, mortalidade precoce, cobertura vacinal, e toda uma árvore de decisão para cada vírus, de acordo com os protocolos de cada sistema de saúde, como é o caso específico dos PCDTs do SUS, entre outros.

Para facilitar esta AES para o teste NAT e debater a segurança transfusional, principalmente nos países em desenvolvimento, onde há uma menor disponibilidade de conhecimento de economia em saúde e mais altas taxas de infecção transfusional, foi desenvolvida uma ferramenta *on-line* utilizada nesta tese¹⁷¹.

A ferramenta é de fácil utilização e, devido ao grau de informações disponíveis sobre a realidade local, pode ser escolhido um modelo de prevalência, incidência ou

rendimento do NAT. Porém, como ela foi desenvolvida a partir de uma perspectiva global, alterações mais específicas para a realidade de cada país não são possíveis.

Inicialmente, são solicitadas a prevalência e a incidência dos marcadores sorológicos, respectivamente, para os doadores de sangue de primeira vez e de repetição. Ao avaliar os dois boletins da ANVISA - boletins de produção hemoterápica e de hemovigilância - e a publicação do Ministério da Saúde - Caderno de Informação Sangue e Hemoderivados -, muitos dados são fornecidos a respeito do DS, porém os dados de resultado dos SRs por tipo de doador não são relatados. Ainda, quase nenhuma informação é dada a respeito do RS, como sua idade média, motivo da transfusão ou mortalidade precoce. Informações também a respeito do RS poderiam auxiliar ainda mais no melhor gerenciamento da hemoterapia e entender a efetividade da transfusão do sangue.

De acordo com a portaria atual para a triagem de sangue no Brasil, além de outros testes, o Anti-HBc é obrigatório⁹, apresentando 1,29% de taxa de positividade, a maior, se comparada a todos os testes sorológicos obrigatórios para triagem de doadores de sangue do Brasil. Porém, devido à sua baixa especificidade, que pode gerar resultados falso positivos⁴¹, em muitos locais, ele não é realizado, principalmente em regiões de alta endemicidade do vírus, que poderia gerar um alto nível de descarte de sangue. Assim, este teste não é contemplado no modelo, mesmo sendo obrigatório no Brasil, que poderia gerar um viés nos resultados obtidos, favorecendo-os.

Ainda, a forma de reembolso do pacote sorologia para triagem de doações de sangue é feito no valor de R\$ 75,00, que deve compreender todos os testes e custos diretos e indiretos dos serviços hemoterápicos para realizá-los. Entretanto, as licitações são realizadas teste a teste, e o racional realizado de dividir o valor acima

por sete testes, obtendo o valor médio de R\$ 10,72/teste (US\$ 3,14), é teórico e há variações entre os diferentes testes, visto que ele pode ser combinado Antígeno/Anticorpo ou somente Anticorpo. Esta abordagem foi realizada para facilitar o preenchimento do modelo, visto que não há um custo individualizado na tabela SUS e, porque independente do custo do teste individual, o SUS reembolsa o valor integral. Uma média simples atenderia a necessidade do estudo, pois este seria o mesmo valor aplicado nos dois braços (SR e SR+NAT).

Todas as *utilities* utilizadas no modelo não foram obtidas com base na realidade brasileira e, devido à inexistência de tais dados para o modelo apresentado e visto que a maioria dos estudos econômicos publicados sobre o NAT apresentavam este desfecho em suas análises, optou-se por mantê-lo, mesmo com esta possível fragilidade e limitação do estudo para possível comparação com as demais publicações.

Ao avaliar os resultados obtidos na AES do NAT nesta tese (US\$ 231.630,00/QALY), vê-se que a ICUR obtido é relativamente superior ao comparar ao publicado por Custer *et al.*¹⁷¹ que, normalizado para o ano de 2018, seria de US\$ 210.000,00/QALY. Entretanto, os autores utilizaram para a análise um *mini-pool* de dezesseis amostras individuais, a um custo de US\$ 19,22/doação de sangue, superior ao levantado pelos relatórios oficiais do MS e com uma taxa de desconto de 3%. Ao utilizar um *mini-pool* com mais amostras individuais, a sensibilidade do teste é reduzida, podendo ter perdido na efetividade do teste, mostrando alterações em sua eficiência. Além disto, uma maior taxa de desconto, como a solicitada pela CONITEC, de 5%, eleva a ICUR.

Comparando o resultado da ICUR calculado com os dados ajustados para 2018 da RevS desta tese, vê-se que os resultados estão mais próximos dos estudos

mais recentes e de países com características semelhantes ao Brasil, como Tailândia, África do Sul ou Gana. Isto deve-se, provavelmente, pela respectiva redução do custo dos testes com o passar dos anos, pois, inicialmente, eram técnicas mais manuais, testes individuais e por causa do perfil dos RSs e prevalência dos vírus neste grupo de países.

Interessante foi o fato de que estes foram os principais fatores responsáveis por alteração da ICUR durante a análise de sensibilidade: idade do receptor de sangue, prevalência dos vírus e custo do NAT.

Inicialmente, foi pensado que os custos de tratamento do HIV, HCV e HBV impactariam no resultado da ICUR do NAT, devido a termos no Brasil um sistema de saúde público, universal e gratuito. Porém, mesmo considerando 100% de acesso aos tratamentos e transplantes hepáticos, este item não alterou de forma significativa o resultado da ICUR calculada.

O braço com o maior custo envolvido para o SUS é o teórico de “não fazer nada” (US\$ 27.307.210,00), ou seja, nenhuma bolsa seria testada e todas as infecções transfusionais tratadas e acompanhadas. Porém, percebe-se que, com a utilização da SR combo, o custo total do braço reduz-se em, aproximadamente, 64% (US\$ 9.948.110,00). Portanto, o custo adicional de se testar todas as doações de sangue, reduz consideravelmente as infecções transfusionais e os custos advindos desta, resultando em um ICUR “dominante” *versus* “não fazer nada”.

Ao avaliar o cenário MP6 + SR, verifica-se que o seu custo total se eleva para US\$ 16.630.894,00 com uma diminuição de 29% das infecções residuais, se comparado ao braço sorologia combo. Ou seja, o custo adicional do NAT somado

aos SRs não é compensado pelas novas infecções transfusionais evitadas e seus consequentes custos, pois nenhum teste é eliminado.

Não existe o custo total do braço ID-NAT, pois não se encontrou na literatura e bancos de dados brasileiros um possível custo para esta forma de testar as doações de sangue. No Brasil, qualquer valor atribuído à testagem individual seria pura especulação e a análise foi somente realizada para identificar o risco residual remanescente se fosse escolhido tal estratégia. Caso ID-NAT fosse escolhido, como verificado nos resultados teóricos do modelo econômico, teria-se uma redução de 43% de infecções se comparado a MP6.

Nesta AES, foram incluídos dois desfechos - QALY e AVG -, que não apresentaram diferenças entre as duas análises, em comparação aos SR isolados. Estes dados também foram observados na RevS, em que não houve grande discrepância de valores entre os desfechos observados: AVG, QALYs, IP e DALYs.

O desenho dos modelos de transição de uma infecção por HIV, HCV e HBV, como mencionado em “materiais e métodos”, facilitou a análise das probabilidades de transição da ferramenta e, quando necessário, foi alterada para refletir a realidade brasileira. Da mesma forma, o custo obtido individualmente para cada estado das infecções foi fundamental para obtenção do custo simplificado e aplicado no modelo, além de se identificar os possíveis valores máximos e mínimos utilizados na análise de sensibilidade.

Estas informações podem, ainda, ser utilizadas para um futuro estudo de refinamento do custo para cada uma das infecções sob a perspectiva do SUS, além de servir de base para a criação de um modelo de triagem de sangue no Brasil. Processo este que reflita todas as possíveis variáveis do sistema de saúde local,

desde a obtenção do DS até a triagem e a possível infecção de um RS e os possíveis desfechos clínicos, não somente levando em consideração a doença, mas a terapêutica de acordo com os PCDTs atuais.

Ainda, uma discussão mais ampla, incluindo a perspectiva da sociedade, poderia ser desenvolvida no futuro para o debate mais abrangente a respeito do NAT e o seu benefício para a população. Entretanto, já verificou-se em poucos estudos^{157,163,186} publicados utilizando esta abordagem que não houve uma grande diferença se comparado com os estudos realizados sob a perspectiva do sistema de saúde.

Outro dado que poderia ter levado a diferenças entre os resultados obtidos é a sensibilidade dos testes. Ao ser transformado os resultados de IU/mL para cópias/mL e incluídos no sistema, este gera um resultado de janela imunológica em dias, que é uma regressão linear. Sabe-se que este não é um resultado linear e mesmo as informações já publicadas em relatórios nacionais²⁴⁷ não são referentes ao teste nacional. Assim, seria interessante o desenvolvimento de estudos que demonstrassem o período de janela imunológica para cada um dos NATs disponíveis para a real determinação de seu valor agregado aos SR na segurança do sangue.

Para o cálculo da janela imunológica, a sensibilidade de um teste está diretamente relacionada e pode ser afetada por diversos fatores. O mais óbvio é a cobertura de genótipos e tipos virais - por exemplo, se está sendo contemplado o HIV-2²⁵⁴ e os diferentes genótipos para o HCV²⁵⁵. Porém, vem se debatendo na comunidade científica a presença de diferentes alvos genômicos para um mesmo vírus para melhoria da sensibilidade de um teste^{256,257}. Este foi o caso para o HIV-1, no qual uma mutação viral levou a não identificação pelo teste NAT de cinco DSs em janela imunológica e duas TTIs²⁵⁸.

TTIs causadas por erros técnicos também não foram contempladas pelo modelo. Equipamentos mais automatizados levam a um menor risco de troca e contaminações de amostras e, conseqüentemente, a uma menor chance de possíveis TTIs. Para reduzir este outro fator na segurança transfusional, como se viu, houve uma automação e desenvolvimento da tecnologia NAT com o passar dos anos, indo do PCR convencional para o tempo real e equipamentos mais robustos e com características industriais. Este desenvolvimento levou a uma necessidade de centralização dos laboratórios de triagem dos DS que, além de reduzir o custo, levou a uma maior especialização técnica dos profissionais dos hemocentros.

Para reforçar esta segurança, hoje é preconizado o código de barras ISBT 128²⁵⁹, um padrão internacional de identificação, rotulagem e transferência de informação de sangue humano, células, tecido e órgãos.

Devido às possíveis alterações da epidemiologia do HBV, HCV e HIV na população brasileira, a ICUR do NAT pode ser alterada. Como visto em diversos estudos, em que há uma menor prevalência e incidência para os vírus, a ICUR do NAT pode elevar-se, prejudicando, ainda mais, o custo-utilidade do teste molecular.

Assim, mesmo após a incorporação e reembolso de uma tecnologia, o monitoramento de seu comportamento com o passar do tempo é de extrema importância para avaliar a necessidade de ajustes em alguma variável da vida real ou criação/adaptação de políticas públicas para otimizar o seu uso, a efetividade e sua eficiência para a população em geral, gestores da saúde e racionalização dos investimentos. E como resumo, as limitações desta AES, foram:

1. A inexistência do custo total do paciente de HIV, AIDS, Hepatite B e C para o SUS;

2. A não incorporação do teste sorológico Anti-HBc, obrigatório no Brasil, no modelo econômico, que poderia desfavorecer o NAT;
3. O custo real e completo do NAT de Biomanguinhos, além de sua eficiência;
4. As poucas informações disponíveis a respeito do RS e a transfusão de sangue no Brasil (mortalidade hospitalar e precoce, idade média);
5. As poucas informações e discrepância a respeito de TTI;
6. A prevalência e incidência de HIV, HCV e HBV entre os distintos tipos de DS.

E por último, o NAT poderia ser uma resposta rápida, devido à sua natureza molecular em contraposição dos SRs, a novos agentes emergentes causadores de TTI, como os observados ultimamente na literatura⁶⁷. Além disto, a maior sensibilidade destes testes aliado a uma possível inexistência de SRs muito sensíveis, necessários para a realidade dos bancos de sangue, favoreceria o seu custo-efetividade, como visto o caso do pelo WNV nos EUA²⁴⁰.

11 CONCLUSÃO

11 CONCLUSÃO

O desenvolvimento desta pesquisa é um processo de construção que se concretiza à medida que se aprofunda a disponibilidade e as consultas a fontes de dados, sejam primárias ou secundárias, além da obtenção de dados de rotina dos laboratórios, já que o NAT foi implementado há poucos anos na rede hemoterápica brasileira.

Neste sentido, pode-se pensar em um processo de análise contínuo, porém, após algumas etapas de coleta cumpridas, são imprescindíveis avaliações e a obtenção de resultados parciais para dar prosseguimento à inclusão dos mesmos na ferramenta de AES. Ferramentas como esta já foram utilizadas em outros países com um conhecimento e utilização mais amplos do NAT; assim, comparações com estas publicações serão extremamente necessárias com o objetivo de preencher possíveis lacunas do estudo.

O desenvolvimento tecnológico contínuo em saúde tem como um dos objetivos auxiliar a melhoria de vida das pessoas e, diferentemente de outras áreas tecnológicas, a incorporação destas inovações no setor, muitas vezes, é vista pela sociedade em geral como automática por estar relacionada diretamente com a vida.

Esta pressão, ano após ano, leva os sistemas de saúde a desenvolver metodologias e estratégias diferenciadas para tentar combater a oneração crescente de suas folhas de pagamento e comprometimentos orçamentários para uma tomada racional de decisão. A ATS é um tema muito novo, se comparado a outras áreas do conhecimento, porém muito útil nas tomadas de decisão ao avaliar a segurança,

eficácia, efetividade, eficiência e até a disponibilidade de uma nova tecnologia para sugerir se uma possível incorporação seria benéfica sob uma determinada perspectiva.

Mesmo estas abordagens sendo trabalhadas no Brasil há algum tempo, há ainda muito espaço para seu desenvolvimento ao verificar a recente data de criação da CONITEC e a pouca difusão deste tipo de conhecimento. Ao serem avaliadas as AES desenvolvidas, a grande maioria se concentra em fármacos, tendo o setor de diagnóstico uma lacuna ainda maior para ser preenchida.

Assim, os objetivos deste estudo estavam alinhados com este desenvolvimento de conhecimento para uma área tão importante da saúde como a hemoterapia. Após o início da RevS, já pode ser observada a pouca disponibilidade de estudos em geral, somente quatorze, e nenhum na América Latina, mesmo com a inclusão da base de dados LILACS e ampliando a pesquisa para os idiomas português e espanhol, além do inglês.

Ainda, as informações atualizadas e agrupadas neste trabalho para o ano de 2018 podem ser utilizadas por decisores de países de baixa e pequena renda no debate de melhorias dos protocolos de triagem de sangue, incorporação do NAT e segurança do sangue, pois as realidades destes países, como o Brasil, foram utilizadas na análise.

Devido ao rápido desenvolvimento nos algoritmos clínicos de tratamento, novas opções terapêuticas e custos para o tratamento do HIV e HCV, melhoria na cobertura vacinal para o HBV, envelhecimento populacional, variações na epidemiologia destes vírus e redução nos custos de testes de triagem, a avaliação

da eficácia do NAT por meio de AES, passa a ser uma atividade, de certa forma, contínua.

Até o momento não é de domínio público o atual custo total do teste NAT de Biomanguinhos, que poderia levar a um debate mais amplo sobre a forma como a tecnologia hoje é reembolsada pelo SUS. Como um dos objetivos da Conitec é assessorar o MS nas atribuições relativas à alteração de tecnologias em saúde pelo SUS, esta tese recomendaria uma revisão da forma como hoje o NAT é ressarcido nos bancos de sangue públicos e contratados pelo SUS, para uma alocação de recursos ainda mais ineficiente que permitam a defesa do bem-estar da população e do bem público.

Assim, o aprimoramento do custo e efetividade do NAT de Biomanguinhos para a realidade brasileira, comparando com as tecnologias e custos disponíveis atualmente, assim como informações mais amplas a respeito dos pacientes com HIV, hepatite B e C, poderia refinar os resultados obtidos neste estudo.

Por último, o desenvolvimento e aperfeiçoamento do conhecimento de AES entre a comunidade hemoterápica é extrema relevância, devido ao crescente número de patógenos emergentes transmitido pelo sangue como WNV, HEV, Vírus do Zika, da Dengue, Chikungunya, *Leishmania* e, por consequência, os seus custos diretos e indiretos associados.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

1. Benetti SRD. Vida e medo: significado atribuído ao sangue pelos doadores e receptores. [dissertação]. Curitiba: Universidade Federal do Paraná; 2004.
2. Manzoor I, Hashmi N, Ajmal SAS, Fatima H, Rasheed Z, Syed S. Seroprevalence of transfusion transmissible infections (TTIS) in blood donors. *Biomedica*. 2009;25:154-8.
3. Attaullah S, Khan S, Khan J. Trend of transfusion transmitted infections frequency in blood donors: provide a road map for its prevention and control. *J Transl Med*. 2012;10:20.
4. Slapak C, Fredrich N, Wagner J. Transfusion safety: is this the business of blood centers? *Transfusion*. 2011;51(12pt2):2767-71.
5. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Boletim de Hemovigilância n. 07. Brasília: 2015.
6. ABHH - Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular. [Internet]. São Paulo; 2018. [atualizado 2018; citado 2018 jul. 14]. Disponível em: <http://www.abhh.org.br/associacao/institucional/abhh/>.
7. ABBS - Associação Brasileira de Bancos de Sangue. [Internet]. Curitiba; 2016. [atualizado 2016; citado 2016 fev. 10]. Disponível em: <http://www.abbs.com.br>.
8. Junqueira PC, Rosenblit J, Hamerschlak N. História da Hemoterapia no Brasil. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2005; 27(3):201-7.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 158, de 04 de fevereiro de 2016. Redefine o regulamento técnico de procedimentos hemoterápicos. Diário Oficial da União, Brasília, 2016.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Caderno de informação: sangue e hemoderivados: dados de 2015. Brasília: Ministério da Saúde; 2017. 118p. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/caderno_informacao_sangue_hemoderivados_2015.pdf.
11. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística Estimativas da população residente no Brasil e unidades da federação com data de referência em 1º de julho de 2015. [Internet]. Brasília; 2018. [atualizado 2018; citado 2018 mar. 22]. Disponível em: ftp://ftp.ibge.gov.br/Estimativas_de_Populacao/Estimativas_2015/estimativa_TCU_2015_20170614.pdf.

12. WHO - World Health Organization. Universal Access to Safe Blood Transfusion. Geneva: WHO Press; 2008.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Caderno de informação: sangue e hemoderivados: produção hemoterápica: Sistema Único de Saúde - SUS (serviços públicos e privados contratados) e serviços privados não contratados ao SUS. Brasília: Ministério da Saúde; 2008. 94p. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/caderno_informacao_servicos_publicos_contratados.pdf.
14. Brasil. Ministério da Saúde. Caderno de informação: sangue e hemoderivados: rede física - serviços de hemoterapia, produção hemoterápica, matriz de indicadores. Brasília: Ministério da Saúde; 2009, 152p. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/caderno_de_informacao_producao_hemoterapica.pdf.
15. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados. Caderno de informação: sangue e hemoderivados: produção hemoterápica: Sistema Único de Saúde - SUS (serviços públicos e privados contratados): serviços privados não contratados pelo SUS. 4ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2011. 140p. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/caderno_informacao_producao_hemoterapica_4ed.pdf.
16. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados. Caderno de informação: sangue e hemoderivados: produção hemoterápica: Sistema Único de Saúde – SUS (serviços públicos e privados contratados): serviços privados não contratados pelo SUS: dados de 2010. 5ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2011. 144p. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/caderno_informacao_sangue_hemoderivados_5ed.pdf.
17. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados. Caderno de informação: sangue e hemoderivados: produção hemoterápica: Sistema Único de Saúde – SUS (serviços públicos e privados contratados): serviços privados não contratados pelo SUS. 6ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2013. 144p. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/sangue_hemoderivados_producao_hemoterapica.pdf.
18. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Hospitalar e de Urgência. Caderno de informação: sangue e hemoderivados 7ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014, 158p. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/caderno_informacao_sangue_hemoderivados_7ed.pdf.
19. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Caderno de informação: sangue e hemoderivados: dados de 2013. 8ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2015,

- 154p. Disponível em:
http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/caderno_informacao_sangue_he_moderivados_dados_2013.pdf.
20. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Caderno de informação: sangue e hemoderivados: dados de 2014. 9ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2015, 154p. Disponível em:
http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/caderno_informacao_sangue_he_moderivados_dados_201_9ed.pdf.
 21. Carneiro-Proietti AB, Sabino EC, Sampaio D, Proiettu FA, Gonçalves TT, Oliveira DC, et al. Demographic profile of blood donors at three major Brazilian blood centers: results from the International REDS-II study, 2007 to 2008. *Transfusion*. 2010;50(4):918-25.
 22. United States Department of Health and Human Services. The 2011 National Blood Collection and Utilization Survey Report. Washington, DC: US Department of Health and Human Services; [internet]. 2011. [updated 2011; cited 2016 Feb 10]. Available from:
<http://www.hhs.gov/ash/bloodsafety/2011-nbcus.pdf>.
 23. Goncalvez TT, Sabino EC, Capuani L, Liu J, Wrigth DJ Walsh JH, et al. Blood transfusion utilization and recipient survival at Hospital das Clinicas in São Paulo, Brazil. *Transfusion*. 2012;52(4):729-38.
 24. Bittencourt R, Costa J, Lobo JE, Aguiar FC. Consciously transfusion of blood products. Systematic review of indicative factors for blood components infusion's trigger. *Rev Bras Anesthesiol*. 2012;62(3):402-10.
 25. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. Guia para o uso de hemocomponentes. Brasília: Ministério da Saúde; 2010. 140p. Disponível em:
http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_uso_hemocomponentes.pdf.
 26. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação em Saúde. Saúde Brasil 2013: uma análise da situação de saúde e das doenças transmissíveis relacionadas à pobreza. Brasília: Ministério da Saúde; 2014, 384p. Disponível em:
http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/saude_brasil_2013_analise_situacao_saude.pdf.
 27. Hemobrás - Empresa Brasileira de Hemoderivados e Biotecnologia. [Internet]. Brasília; 2016. [atualizado 2016; citado 2016 fev. 16]. Disponível em:
<http://www.hemobras.gov.br/Section.aspx?TopFolderPath=%5CRoot%5CContents%5CWebsite%5CNos%20somos%20a%20Hemobras&SelectedSubFolderId=741>.
 28. TCU - Tribunal de Contas da União. TCU realiza nova auditoria nas obras da Hemobrás. [Internet]. Brasília; 2015. [atualizado 2015; citado 2016 fev. 13] Disponível em: <http://tcu.jusbrasil.com.br/noticias/132795311/tcu-realiza-nova-auditoria-nas-obras-da-hemobras>.
 29. Hemobrás - Empresa Brasileira de Hemoderivados e Biotecnologia.

- Hemobrás: Nova Estratégia da Gestão e Decolagem da Fábrica: Gestão outubro de 2009 a outubro 2013. Brasília: Hemobrás; 2013. 298 p. Disponível em: <https://drive.google.com/file/d/0B9q8LfOMT4j-RUp3TTdFMWEtY00/view>.
30. Governo do Estado de São Paulo. SP entra na reta final para produção nacional de hemoderivados. [Internet]. São Paulo; 2011; [atualizado 2011 dez. 20; citado 2016 fev. 13] Disponível em: <http://saopaulo.sp.gov.br/spnoticias/lenoticia.php?id=217174>.
 31. Instituto Butantan. Consulta Pública Projeto Fábrica de Hemoderivados. [Internet]. São Paulo; 2017. [atualizado 2017; citado 2018 mar. 23]. Disponível em: http://www.butantan.gov.br/Documents/2017_11_28_Projeto_Hemoderivados_Apresentacao_consulta_publica.pdf.
 32. Instituto Butantan. Audiência Pública Fábrica de Hemoderivados. [Internet]. São Paulo; 2017. [atualizado 2017; citado 2018 mar. 23]. Disponível em: https://www.google.com.br/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&ved=0ahUKEwjRkaPv7lfaAhUGTZAKHc1zDBUQFgggtMAE&url=http%3A%2F%2Fwww.butantan.gov.br%2Fnoticias%2FDocuments%2F2017_09_11%2520-%2520Apresentacao_AP_Hemoderivados.ppt&usg=AOvVaw2JbK3e69t9LflDLr.
 33. IPFA - International Project Finance Association. [Internet]. Londres; 1998-2018. [atualizado 2018; citado 2018 mar. 23]. Disponível em: <https://www.ipfa.org/>
 34. Krieger M, Souza R, Alvarez P, Ferreira A, Moreira M. Cooperação técnico-científica entre instituições públicas e privadas para incorporação tecnológica: impacto da nacionalização do teste NAT HIV e HCV na ampliação do acesso e na formação de base tecnológica no âmbito do Sistema Único de Saúde. *Rev. Divulgação em Saúde para Debate*. 2013;(50):102-112.
 35. Araujo OC. Comissões de Transfusões Hospitalares Racionalizam o Uso e Otimizam Custos da Terapêutica Transfusional. *Prática Hosp*. 2003;28.
 36. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Relatório de Hemovigilância Dados consolidados 2007-2014. Brasília: Anvisa; 2015. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33868/405222/Relat%C3%B3rio+Hemovigil%C3%A2ncia+2007-2014.pdf/c2d1ddef-b26d-4504-b67e-514623f3540d>.
 37. Bolton-Maggs PHB, editor. Annual SHOT Report 2016. Manchester> SHOT; 2017. Available from: https://www.shotuk.org/wp-content/uploads/myimages/SHOT-Report-2016_web_11th-July.pdf
 38. Otsubo H, Yamaguchi K. Current risks in blood transfusion in Japan. *Jpn J Infect Dis*. 2008;61(6):427-33.
 39. Squires JE. Risks of transfusion. *South Med*. 2011;104(11):762-9.
 40. Donelan KJ, Anderson KA. Transfusion-related acute lung injury (TRALI): a case report and literature review. *S D Med*. 2011;64930:85-8.

41. Dwyre DM, Fernando LP, Holland PV. Hepatitis B, hepatitis C and HIV transfusion-transmitted infections in the 21st century. *Vox Sang*. 2011;100(1):92-8.
42. Shimoyama R. Transfusion-transmitted diseases. *Hokkaido Igaku Zasshi*. 2008;83(1):5-21.
43. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 5º Boletim de Produção Hemoterápica - Hemoprod 2016. Brasília: Anvisa; 2018. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33840/2817173/5%C2%BA+Boletim+de+Produ%C3%A7%C3%A3o+Hemoter%C3%A1pica/d3f3788d-a907-4180-a642-4e2e22ed53ce>.
44. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 3º Boletim Anual de Produção Hemoterápica. Brasília: Anvisa; 2013. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33840/2817173/3%C2%BA+Boletim+Anual+de+Produ%C3%A7%C3%A3o+Hemoter%C3%A1pica/15dda660-a552-43c5-97a6-e28b08c59c0f>.
45. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2º Boletim Anual de Produção Hemoterápica. Brasília: Anvisa; 2012. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33840/2817173/2%C2%BA+Boletim+anual+de+produ%C3%A7%C3%A3o+hemoter%C3%A1pica/78e571c2-3ad8-4f10-97ce-e659bfb1fa32>.
46. Ferreira SC, Almeida Neto C, Nishiya AS, Di-Lorenzo-Oliveira C, Ferreira JE, Alencar CS, et al. Prevalence of *Treponema pallidum* DNA among blood donors with two different serologic tests profiles for syphilis in São Paulo, Brazil. *Vox Sang*. 2014;106(4):376-8.
47. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection-natural history and clinical consequences. *N Engl J Med*. 2004;350(11):1118-29.
48. Perkins HA, Busch MP. Transfusion-associated infections: 50 years of relentless challenges and remarkable progress. *Transfusion*. 2010;50(10):2080-99.
49. Brasil. Ministério da Saúde. Novos medicamentos para hepatite C chegam ao SUS este ano. [Internet]. Brasília; 2015. [atualizado 2015 jul. 28; citado 2016 fev. 14]. Disponível em: <http://portalms.saude.gov.br/noticias/svs/18856-novos-medicamentos-para-hepatite-c-chegam-ao-sus-este-ano>.
50. Al-Judaibi, B. The new era of hepatitis C virus therapy. *Saudi J Gastroenterol*. 2015;21(6):345-54.
51. Murphy EL, Glynn SA, Fridey J, Smith JW, Sacher RA, Nass CC, et al. Increased incidence of infectious diseases during prospective follow-up of human T-lymphotropic virus type II- and I-infected blood donors. *Retrovirus Epidemiology Donor Study*. *Arch Intern Med*. 1999;159(13):1485-91.
52. Murphy EL, Glynn SA, Fridey J, Sacher RA, Smith JW, Wright DJ, et al. Increased prevalence of infectious diseases and other adverse outcomes in

- human T lymphotropic virus types I- and II-infected blood donors. Retrovirus Epidemiology Donor Study (REDS) Study Group. *J Infect Dis.* 1999;176(6):1468-75.
53. Murphy EL, Fridey J, Smith JW, Engstrom J, Sacher RA, Miller K, et al. HTLV-associated myelopathy in a cohort of HTLV-I and HTLV-II-infected blood donors. The REDS investigators. *Neurology.* 1997;48(2):315-20.
 54. Silva SGC, Leon LAA, Alves G, Brito SM, Sandes VS, Lima MMAF, et al. A Rare Case of Transfusion Transmission of Hepatitis A Virus to Two Patients with Haematological Disease. *Transfus Med Hemother.* 2015;43(2):137-41.
 55. Diack AB, Head MW, McCutcheon S, Boyle A, Knight R, Ironside JW, et al. Variant CJD. 18 years of research and surveillance. *Prion.* 2014;8(4):286-95.
 56. Dodd RY, Foster GA, Stramer SL. Keeping Blood Transfusion Safe From West Nile Virus: American Red Cross Experience, 2003 to 2012. *Transfus Med Rev.* 2015;29(3):153-61.
 57. Tedder RS, Tettmar KI, Brailsford SR, Said B, Ushiro-Lumb I, Kitchen A, et al. Virology, serology, and demography of hepatitis E viremic blood donors in South East England. *Transfusion.* 2016;56(6pt2):1529-36.
 58. Pozzetto B, Garraud O. New viral risks in blood transfusion by 2016. *Transfus Clin Biol.* 2016;23(1):20-7.
 59. Tomashek KM, Margolis HS. Dengue: a potential transfusion-transmitted disease. *Transfusion.* 2011;51(8):1654-60.
 60. Tambyah PA, Koay ES, Poon ML, Lin RV, Ong BK, Transfusion-Transmitted Dengue Infection Study Group. Dengue hemorrhagic fever transmitted by blood transfusion. *N Engl J Med.* 2008;359(14):1526-7.
 61. Matos D, Tomashek KM, Perez-Padilla J, Muñoz-Jordán J, Hunsperger E, Horiuchi K, et al. Probable and possible transfusion-transmitted dengue associated with NS1 antigen-negative but RNA confirmed-positive red blood cells. *Transfusion.* 2016;56(1):215-22.
 62. Bianco C. Dengue and Chikungunya viruses in blood donations: Risks to the blood supply? *Transfusion.* 2008;48(7):1279-81.
 63. Chiu CY, Bres V, Yu G, Krysztof D, Naccache SN, Lee D, et al. Genomic Assays for Identification of Chikungunya Virus in Blood Donors, Puerto Rico, 2014. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(8):1409-13.
 64. Aubry M, Finke J, Teissier A, Roche C, Broult J, Paulous S, et al. Seroprevalence of arboviruses among blood donors in French Polynesia, 2011-2013. *Int J Infect Dis.* 2015;41:11-2.
 65. Musso D, Nhan T, Robin E, Roche C, Bierlaire D, Zisou K, et al. Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, November 2013 to February 2014. *Euro Surveill.* 2014;19(14):pii/20761.

66. Anez G, Chancey C, Grinev A, Rios M. Dengue virus and other arboviruses: a global view of the risks. *ISBT Sci Ser.* 2012;7(1):274-82.
67. Levi JE. Emerging Infectious Agents and Blood Safety in Latin America. *Front Med (Lausanne).* 2018;5:71.
68. Stramer SL, Hollinger FB, Katz LM, Kleinman S, Metzger PS, Gregory KR, et al. Emerging infectious disease agents and their potential threat to transfusion safety. *Transfusion.* 2009;49(Suppl2):1S-29S.
69. Brasil. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico Hepatites Virais - 2010. Ano I, n. 11. Brasília: Ministério da Saúde; 2010. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2010/boletim-epidemiologico-de-hepatites-virais-2010>.
70. Brasil. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico HIV/AIDS 2012. Ano I, n. 1. Brasília: Ministério da Saúde; 2013. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/node/75>.
71. Brasil. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico HIV/AIDS 2013. Ano II, n. 1. Brasília: Ministério da Saúde; 2013. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2013/boletim-epidemiologico-hiv-aids-2013>.
72. Brasil. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico HIV/AIDS 2014. Ano III, n. 1. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/node/73>
73. Brasil. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico HIV/AIDS 2015. Ano IV, n. 1. Brasília: Ministério da Saúde; 2015. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2015/boletim-epidemiologico-hiv-aids-2015>.
74. Brasil. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico HIV/AIDS. Ano V, n. 1. Brasília: Ministério da Saúde; 2016. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2016/boletim-epidemiologico-de-aids-2016>.
75. Brasil. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais - 2016. Ano V, n. 1. Brasília: Ministério da Saúde; 2016. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2016/boletim-epidemiologico-de-hepatites-virais-2016>.
76. Brasil: Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico de HIV/AIDS 2017. Brasília: Ministério da Saúde; 2017. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/boletim-epidemiologico-hiv-aids-2017>.
77. Brasil. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais - 2017. Ano V, n. 1. Brasília: Ministério da Saúde; 2017 Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/boletim-epidemiologico-de-hepatites-virais-2017>.
78. Brasil. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais - 2011. Ano II, n. 1. Brasília: Ministério da Saúde; 2011. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/node/92>.

79. Brasil. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico Hepatites Virais - 2012. Ano III, n. 1. Brasília: Ministério da Saúde; 2012. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/en/node/91>.
80. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Relatório de Hemovigilância 2010. Brasília: Anvisa; 2011. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33868/405222/Relat%C3%B3rio+de+Hemovigil%C3%A2ncia+-+2010/b5d6f4cd-be75-435a-91f1-5fcb53c0e38>.
81. Anvisa - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Boletim de Hemovigilância n.º 4 - 2011. Brasília: Anvisa; 2011. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33868/405222/Boletim+de+Hemovigil%C3%A2ncia+n%C2%BA+04+de+2011/b906dd10-d701-4343-a2fb-670134ada810>.
82. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Boletim de Hemovigilância n. 5 - 2012. Brasília: Anvisa; 2012. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33868/405222/Boletim+de+Hemovigil%C3%A2ncia+n%C2%BA+05+-+2012/a7fe685b-f517-4368-bdc7-600f417d51a8>.
83. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Boletim de Hemovigilância n. 6 - 2014. Brasília: Anvisa; 2014. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33868/405222/Boletim+de+Hemovigil%C3%A2ncia+n%C2%BA+06+de+2014/dfb3607b-7feb-4e24-8ccc-ee6b8777344d>.
84. Brasil. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico AIDS/DST 2010. Ano VII, n. 1. Brasília: Ministério da Saúde; 2010. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/node/77>.
85. Brasil. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico AIDS/DST 2011. Ano VIII, n. 1. Brasília: Ministério da Saúde; 2011. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/node/76>.
86. Fernandes MFA. Avaliação da implantação do sistema de hemovigilância no Estado de São Paulo [tese]. São Paulo: Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, Universidade de São Paulo; 2017.
87. Williams AE, Orton SL. "There's something about blood": a scientific perspective on blood donor qualification. In: Stramer SL, editor. Blood safety in the new millenium. Bethesda, MD: American Association of Blood Banks; 2001. p. 1-31.
88. Williams AE, Thomson RA, Schreiber GB, Watanabe K, Bethel J, Lo A, et al. Estimates of infectious disease risk factors in US blood donors. *Retrovirus Epidemiology Donor Study*. *JAMA*. 1997;277(12):967-72.
89. O'Brien SF, Ram SS, Vamvakas EC, Goldman M. The Canadian blood donor health assessment questionnaire: lessons from history, application of cognitive science principles, and recommendations for change. *Transfus Med Rev*. 2007;21(3):205-22.

90. Patavino GM, Almeida Neto C, Liu J, Wright DJ, Mendrone Junior A, Ferreira MI, et al. Number of recent sexual partners among blood donors in Brazil: Associations with donor demographics, donation characteristics, and infectious disease markers. *Transfusion*. 52(1):151-9.
91. Bлатыта PF, Custer B, Gonçalez TT, Birch R, Lopes ME, Lopes Ferreira MI, et al. Undisclosed human immunodeficiency virus risk factors identified through a computer-based questionnaire program among blood donors in Brazil. *Transfusion*. 2013;53(11):2734-43.
92. Lajolo CP, Langhi Junior DM, Marques Junior JFC. HIV - ELISA negativo com NAT positivo: uma realidade em Hemoterapia. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2008;30(4):330-1.
93. Mimms LT, Mosley JW, Hollinger FB, Aach RD, Stevens CE, Cunningham M, et al. Effect of concurrent acute infection with hepatitis C virus on acute hepatitis B virus infection. *BMJ*. 1993;307(6912):1095-7.
94. Kleinman S, Busch M. General overview of transfusion transmitted infections. In: Petz LD, Swisher SN, Kleinman S, Spencer RP, Strauss RG, editors. *Clinical Practice of Transfusion Medicine*. 3rd ed. New York: Livingstone; 1996.
95. Mühlbacher A, Schennach H, van Helden J, Hebell T, Pantaleo G, Bürgisser P, et al. Performance evaluation of a new fourth-generation HIV combination antigen-antibody assay. *Med Microbiol Immunol*. 2013;202(1):77-86.
96. Aba HO, Aminu M. Seroprevalence of hepatitis B virus serological markers among pregnant Nigerian women. *Ann Afr Med*. 2016;15(1):20-7.
97. Khan S, Attaullah S, Ayaz S, Niaz Khan S, Shams S, Ali I, et al. Molecular epidemiology of hcv among health care workers of khyber pakhtunkhwa. *Virology*. 2011;8:105.
98. Attaullah S, Khan S, Naseemullah, Ayaz S, Khan SN, Ali I, et al. Prevalence of HBV and HBV vaccination coverage in health care workers of tertiary hospitals of Peshawar, Pakistan. *Virology*. 2011;8:275.
99. Nübling C, Chudy M, Löwer J. Virus testing of plasma pools and blood products by nucleic acid amplification. *Hämostaseologie*. 1997;16:274-6.
100. Nübling CM, Unkelbach U, Chudy M, Seitz R. Effect of viral nucleic acid testing on contamination frequency of manufacturing plasma pools. *Transfusion*. 2008;48(5):822-6.
101. El Ekiaby M, Lelie N, Allain JP. Nucleic acid testing (NAT) in high prevalence-low resource settings. *Biologicals*. 2010;38(1):59-64.
102. Phikulsood S, Oota S, Tirawatnpong T, Sakuldamrongpanich T, Chalermchan W, Louisirirochanakul S, et al. One-year experience of nucleic acid technology testing for human immunodeficiency virus Type 1, hepatitis C virus, and hepatitis B virus in Thai blood donations. *Transfusion*. 2009;49(6):1126-35.

103. Arruda VR, Eid KA, Zen GC, Gonçalves NS, Saad ST, Costa FF. Hepatitis C antibody (anti-HCV) prevalence in Brazilian patients with sickle cell diseases. *Vox Sang.* 1993;65(3):247.
104. Covas DT, Boturão Neto E, Zago MA. The frequency of blood-born viral infections in a population of multitransfused Brazilian patients. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 1993;35(3):271-3.
105. Carneiro Proietti AB, Lima Martins MV, Passos VM, Carmo RA, Pinheiro SR, Rocha PR, et al. Presence of human immunodeficiency virus (HIV) and T-lymphotropic virus type I and II (HTLV-I/II) in a haemophiliac population in Belo Horizonte, Brazil, and correlation with additional serological results. *Haemophilia.* 1998; 4(1):47-50.
106. Carmo RA, Oliveira GC, Guimarães MDC, Oliveira MS, Lima AA, Buzek SC, et al. Hepatitis C virus infection among Brazilian hemophiliacs: a virological, clinical and epidemiological study. *Braz J Med Biol Res.* 2002;35(5):589-98.
107. Torres MCMR, Pereira LMMB, Ximenes RAA, Araújo AS, Secaf M, Rodrigues SS, et al. Hepatitis C virus infection in a Brazilian population with sickle-cell anemia. *Braz J Med Biol Res.* 2003;36(3):323-9.
108. Scuracchio PSP, Poli MCC, Lemos MMM, Oliveira Filho AG, Salles NA, Chamone DAF, et al. Detection of HIV-1 infection in blood donors during the immunological window period using the nucleic acid-amplification technology. *Transfus Med.* 2007;17(3):200-4.
109. Lima DS. Estudo comparativo de metodologias de triagem para HIV e HCV em doadores de sangue. Brasília: Academia de Ciência e Tecnologia; 2011.
110. 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;27(4):286-91.
111. Levi JE, Pereira RAD'A, Polite MBC, Mota MA, Nunez SP, Pinho JRR, et al. One window-period donation in two years of individual donor-nucleic acid test screening for hepatitis B, hepatitis C and human immunodeficiency virus. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2013;35(3):167-70.
112. Kew MC. Epidemiology of chronic hepatitis B virus infection, hepatocellular carcinoma, and hepatitis B virus-induced hepatocellular carcinoma. *Pathol Biol. (Paris).* 2010;58(4):273-7.
113. Carreño V, Bartolomé J, Castillo I, Quiroga JA. Occult hepatitis B virus and hepatitis C virus infections. *Rev Med Virol.* 2008;18(3);139-57.
114. Allain JP. Occult hepatitis B virus infection: implications in transfusion. *Vox Sang.* 2004;86(2):83-91.
115. Stolz M, Tinguely C, Graziani M, Fontana S, Gowland P, Buser A, et al. Efficacy of individual nucleic acid amplification testing in reducing the risk of transfusion-transmitted hepatitis B virus infection in Switzerland, a low-endemic region. *Transfusion.* 2010;50(12):2695-706.

116. Sabino EC, Gonçalves TT, Carneiro-Proietti AB, Sarr M, Ferreira JE, Sampaio DA, et al. Human immunodeficiency virus prevalence, incidence, and residual risk of transmission by transfusions at Retrovirus Epidemiology Donor Study-II blood centers in Brazil. *Transfusion*. 2012 Apr;52(4):870-9.
117. De Paula EV, Gonçalves NS, Xueref S, Addas Carvalho M, Gilli SC, Angerami RN, et al. Transfusion-transmitted infections among multi-transfused patients in Brazil. *J Clin Virol*. 2005;34(Suppl 2):S27-32.
118. Kupek E, Petry A. Changes in the prevalence, incidence and residual risk for HIV and hepatitis C virus in Southern Brazilian blood donors since the implementation of NAT screening. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2014;47(4):418-25.
119. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consultas [Internet]. Brasília; 2018. [atualizado 2018; citado 2018 mar. 23]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/saude/>.
120. Benjamin RJ. Nucleic acid testing: Update and applications. *Semin Hematol*. 2001;38(4 Suppl 9):11-6.
121. Assal A, Barlet V, Deschaseaux M, Dupont I, Gallian P, Guitton C, et al. Comparison of the analytical and operational performance of two viral nucleic acid test blood screening systems: Procleix Tigris and cobas s 201. *Transfusion*. 2009;49(2):289-300.
122. Altunay H, Kosan E, Birinci I, Aksoy A, Kirali K, Saribas S, et al. Are isolated anti-HBc blood donors in high risk group? The detection of HBV DNA in isolated anti-HBc cases with nucleic acid amplification test (NAT) based on transcription-mediated amplification (TMA) and HBV discrimination. *Transfus Apher Sci*. 2010;43(3):265-8.
123. Stramer SL, Krysztof DE, Brodsky JP, Fickett TA, Reynolds B, Phikulsod S, et al. Sensitivity comparison of two Food and Drug Administration-licensed, triplex nucleic acid test automated assays for hepatitis B virus DNA detection and associated projections of United States yield. *Transfusion*. 2011;51(9):2012-22.
124. McCormick MK, Dockter J, Linnen JM, Kolk D, Wu Y, Giachetti C. Evaluation of a new molecular assay for detection of human immunodeficiency virus type 1 RNA, hepatitis C virus RNA, and hepatitis B virus DNA. *J Clin Virol*. 2003;36:166-76.
125. Andrea P, Kupek E, Genovez G, Martins JT, Barban GB. NAT yield for human immunodeficiency and hepatitis C viruses in Brazilian blood donors: Preliminary results. *Transfus Med*. 2015;25(2):125-7.
126. Wendel S, Levi JE, Almeida PT, Fujita Neto G. NAT application in Brazil: some additional aspects to be considered. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2009;31(2):112-3.
127. Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular - ABHH. Balanço da gestão 2014/2015. *Hemo Em Revista*. 2015;(32):14-9.

128. Roth WK, Busch MP, Schuller A, Ismay S, Cheng A, Seed CR. International survey on NAT testing of blood donations: expanding implementation and yield from 1999 to 2009. *Vox Sang.* 2012;102(1):82-90.
129. Marmor T, Freeman R, Okma K. Comparative Perspectives and Policy Learning in the World of Health Care. *J Comp Policy Anal.* 2005;7(4):331-48.
130. Nübling CM, Heiden M, Chudy M, Kress J, Seitz R, Keller-Stanislawski B, et al. Experience of mandatory nucleic acid test (NAT) screening across all blood organizations in Germany: NAT yield versus breakthrough transmissions. *Transfusion.* 2009;49(9):1850-8.
131. International Monetary Fund. World Economic Outlook Database. [Internet]. 2016 [updated 2016; cited 2016 Feb 21]. Available from: <https://www.imf.org/external/pubs/ft/weo/2016/02/weodata/index.aspx>.
132. Bruhn R, Lelie N, Custer B, Busch M, Kleinman S, International NAT Study Group. Prevalence of human immunodeficiency virus RNA and antibody in first-time, lapsed, and repeat blood donations across five international regions and relative efficacy of alternative screening scenarios. *Transfusion.* 2013;53(10pt2): 2399-412.
133. Cable R, Lelie N, Bird A. Reduction of the risk of transfusion-transmitted viral infection by nucleic acid amplification testing in the Western Cape of South Africa: a 5-year review. *Vox Sang.* 2013;104(2):93-9.
134. Schmunis GA, Cruz JR. Safety of the blood supply in Latin America. *Clin Microbiol Rev.* 2005;18(1):12-29.
135. Cardona D, Acosta LD, Bertone CL. Inequidades en salud entre países de Latinoamérica y el Caribe (2005-2010). *Gac Sanit.* 2013;27(4):292-7.
136. Méndez MV. Experiencia de la prueba de NAT en el banco de sangre del Instituto Nacional de Cancerología, México, D.F. *Rev Mex Med Tran.* 2009;2(Suppl 1):S69-S71.
137. Terra. Nuevos estudios que previenen infecciones transmitidas por transfusión. [Internet]. 2013; [actualizado 2013; citado 2016 fev. 21]. Disponible en: <http://noticias.terra.com.ar/sociedad/nuevos-estudios-que-previenen-infecciones-transmitidas-por-transfusion,c00adb6d952e310VgnCLD2000000ec6eb0aRCRD.html>.
138. Secco A, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, et al. Evaluación de técnicas de amplificación de ácido nucleico (NAT) para detección del virus de la inmunodeficiencia humana, Hepatitis C y Hepatitis B en bancos de sangre. *Respuesta Rápida.* 2005;(407).
139. Bedoya JAP, Cortés Márquez MM, Cardona Arias JA. Seroprevalence of markers of transfusion transmissible infections in blood bank in Colombia. *Rev Saude Publica.* 2012;46(6):950-9.
140. El Telégrafo. Banco de sangre utilizará una nueva tecnología. [Internet]. 2013. [actualizado 2013; citado 2016 fev. 21]. Disponible en:

<http://www.eltelegrafo.com.ec/noticias/sociedad/1/banco-de-sangre-utilizara-una-nueva-tecnologia>.

141. El Universo. Tres nuevos equipos para analizar sangre. [Internet]. 2013. [atualizado 2013; citado 2016 fev. 21]. Disponible en: <http://www.eluniverso.com/2013/02/07/1/1445/tres-nuevos-equipos-analizar-sangre.html>.
142. Redacion Medica. Hemocentro Nacional de Cruz Roja es referente regional en obtención de sangre segura. [Internet]. 2017. [atualizado 2017 jul. 10; citado 2018 ago. 5]. Disponible en: <https://www.redaccionmedica.ec/secciones/gestion/el-hemocentro-nacional-de-cruz-roja-es-referente-regional-en-sangre-segura-90597>.
143. Carrell RW, Peters K, Cash J, Mollison PL. Imprisonment of J-P Allain. *Lancet*. 1993;342(8865):244.
144. Caen JP, Castaldi PA. Allain defended. *Nature*. 1993;365(6444):289.
145. Gadelha CAG. O complexo industrial da saúde e a necessidade de um enfoque dinâmico na economia da saúde. *Cien Saude Colet*. 2003;8(2):521-35.
146. Gadelha CAG, Costa LS, Maldonado J. The economic-industrial health care complex and the social and economic dimension of development. *Rev Saude Publica*. 2012;46(Suppl 1):21-8.
147. Vargas M, Gadelha CAG, Costa LS, Maldonado J. Innovation in pharmaceutical and health biotechnology industries: challenges for a virtuous agenda. *Rev Saude Publica*. 2012;46(Suppl 1):37-40.
148. Valor econômico. [Internet]. 2013. [atualizado 2013; citado 2016 abr. 17]. Disponível em: <http://www.revistavalor.com.br/home.aspx?pub=45&edicao=3>.
149. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Relatório de Atividades da Anvisa - 2014. Brasília: Anvisa; 2015, 168p. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/281258/2742545/Relatorio+de+Atividades+2014.pdf/596c22d9-8a37-4b54-9b3c-4c430b97e788>
150. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Relatório de Atividades ANVISA 2016. Brasília: Anvisa; 2017, 200p. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/281258/2742545/Relat%C3%B3rio+de+Atividades+2016/d1556cef-8c1f-4b21-ae78-58ad65713d61>
151. Brasil. Ministério da Saúde. Lei nº 12.401, de 28 de fevereiro de 2011. Altera a Lei no 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Diário Oficial da União, Brasília, 29 abr. 2011. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2011/lei/l12401.htm.
152. CONITEC - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS.

- Nota de Esclarecimento à Interfarma. [Internet]. Brasília; 2016. [atualizado 2016; citado 2016 ago. 7]. Disponível em: Disponível em: http://conitec.gov.br/images/pdf/Esclarecimentos_Interfarma.pdf.
153. Pichon-Riviere A, Silva Elias FT, Rivero VG, Vaca CP. Early Awareness and Alert Activities in Latin America: Current Situation in Four Countries. *Int J Technol Assess Health Care*. 2012;28(3):315-20.
 154. IETS - Instituto de Estudos do Trabalho e Sociedade. [Internet]. Rio de Janeiro; 2018. [atualizado 2018; citado 2018 mar. 21]. Disponível em: <https://www.iets.org.br/>.
 155. Pillonel J, Laperche S, Etablissement Français du sang. Trends in risk of transfusion-transmitted viral infections (HIV, HCV, HBV) in France between 1992 and 2003 and impact of nucleic acid testing (NAT). *Euro Surveill*. 2015;10(2):5-8.
 156. Davidson T, Ekermo B, Gaines H, Lesko B, Åkerlind B. The cost-effectiveness of introducing nucleic acid testing to test for hepatitis B, hepatitis C, and human immunodeficiency virus among blood donors in Sweden. *Transfusion*. 2011;51(2):421-9.
 157. Van Hulst M, Hubben GA, Sagoe KW, Promwong C, Permpikul P, Fongsatitkul L, et al. Web interface-supported transmission risk assessment and cost-effectiveness analysis of postdonation screening: A global model applied to Ghana, Thailand, and the Netherlands. *Transfusion*. 2009;49(12):2729-42.
 158. Marshall DA, Kleinman SH, Wong JB, AuBuchon JP, Grima DT, Kulin NA, et al. Cost-effectiveness of nucleic acid test screening of volunteer blood donations for hepatitis B, hepatitis C and human immunodeficiency virus in the United States. *Vox Sang*. 2004;86(1):28-40.
 159. Slovic P. Perception of risk. *Science*. 1987;236:280-5.
 160. Yeh JM, Botteman M, Pashos CL, Postma MJ, Staginnus U. Economics of transfusion. *Value Health*. 2002;5(3):152.
 161. Etchason J, Petz L, Keeler E, Calhoun L, Kleinman S, Snider C, Fink A, et al. The cost effectiveness of preoperative autologous blood donations. *N Engl J Med*. 1996;332(11):719-24.
 162. Jackson BR, Busch MP, Stramer SL, AuBuchon JP. The cost-effectiveness of NAT for HIV, HCV, and HBV in whole-blood donations. *Transfusion*. 2003;43(6):721-9.
 163. Marshall DA, Kleinman SH, Wong JB, AuBuchon JP, Grima DT, Kulin NA, et al. Cost-effectiveness of nucleic acid test screening of volunteer blood donations for hepatitis B, hepatitis C and human immunodeficiency virus in the United States. *Vox Sang*. 2004;86(1):28-40.
 164. Borkent-Raven BA, Janssen MP, van der Poel CL, de Wit GA, Bonsel GJ, van Hout BA. Cost-effectiveness of additional hepatitis B virus nucleic acid

- testing of individual donations or minipools of six donations in the Netherlands. *Transfusion*. 2009;49(2):311-9.
165. Busch M. Should HBV DNA NAT replace HBsAg and/or anti-HBc screening of blood donors? *Transfus Clin Biol*. 2004;11(1):26-32.
 166. Van Hulst M, Wolf JTM, Staginnus U, Ruitenber EJ, Postma MJ. Pharmacoeconomics of blood transfusion safety: review of the available evidence. *Vox Sang*. 2002;83(2):146-55.
 167. Jarvis LM, Dow BC, Cleland A, Davidson F, Lycett C, Morris K, et al. Detection of HCV and HIV-1 antibody negative infections in Scottish and Northern Ireland blood donations by nucleic acid amplification testing. *Vox Sang*. 2005;89(3):128-34.
 168. Centre for Reviews and Disseminations. *Systematic Reviews. CRD's guidance for undertaking reviews in health care*. York: University of York; 2009.
 169. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *BMJ*. 2013;346:f1049.
 170. Custer B, Janssen MP, Hubben G, Vermeulen M, van Hulst M. Development of a web-based application and multicountry analysis framework for assessing interdicted infections and cost-utility of screening donated blood for HIV, HCV and HBV. *Vox Sang*. 2017;112(6):526-34.
 171. Van Hulst M, Smit Sibinga CT, Postma MJ. Health economics of blood transfusion safety--focus on sub-Saharan Africa. *Biologicals*. 2010;38(1):53-8.
 172. Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]*. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from: www.handbook.cochrane.org.
 173. Shemilt I, Mugford M, Byford S, Drummond M, Eisenstein E, Knapp M, et al. Incorporating economics evidence. In: Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]*. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.handbook.cochrane.org.
 174. Campbell Collaboration. [Internet]. Oslo; 2013. [updated 2013; cited 2016 Aug 7]. Available from: http://www.campbellcollaboration.org/artman2/uploads/1/Campbell_International_Development_Coordinating_Group_Protocol_and_Review_Guidelines_2.0_Final.pdf.
 175. Soárez PC, Sartori AM, Santos A, Itria A, Novaes HM, Martelli CM. Contributions from the systematic review of economic evaluations: the case of childhood hepatitis A vaccination in Brazil. *Cad Saude Publica*. 2012;28(2):211-28.
 176. Organization for Economic Cooperation and Development. *Purchasing power parities (PPP)*. [Internet]. 2013. [updated 2013; cited 2016 Aug 7].

Available from: <http://www.oecd.org/std/ppp>.

177. Anonychuk AM, Tricco AC, Bauch CT, Pham B, Gilca V, Duval B, et al. Cost-effectiveness analyses of hepatitis A vaccine: a systematic review to explore the effect of methodological quality on the economic attractiveness of vaccination strategies. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(1):17-32.
178. United States Department of Labor. US labor statistics data. Consumer Price Index. [Internet]. Washington, DC; 2013. [updated 2013; cited 2016 Aug 7]. Available from: <http://www.bls.gov/cpi/>.
179. Fesenfeld M, Hutubessy R, Jit M. Cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination in low and middle income countries: a systematic review. *Vaccine*. 2013;31(37):3786-804.
180. Brasil: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos. Brasília: Ministério da Saúde; 2018, 218p.
181. Brasil: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite B e Coinfecções. Brasília: Ministério da Saúde; 2017, 120p.
182. Brasil: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções. Brasília: Ministério da Saúde; 2018, 88p.
183. Bruhn R, Lelie N, Busch M, Kleinman S, International NAT Study Group. Relative efficacy of nucleic acid amplification testing and serologic screening in preventing hepatitis C virus transmission risk in seven international regions. *Transfusion*. 2015;55(6):1195-205.
184. Kleinman SH, Lelie N, Busch MP. Infectivity of human immunodeficiency virus-1, hepatitis C virus, and hepatitis B virus and risk of transmission by transfusion. *Transfusion*. 2009;49(11):2454-89.
185. Van Hulst M, Sagoe KW, Vermande JE, van der Schaaf IP, van der Tuuk Adriani WP, Torpey K, et al. Cost-effectiveness of HIV screening of blood donations in Accra (Ghana). *Value Health*. 2008;11(5):809-19.
186. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Taxas de fecundidade total. [Internet]. Brasília; 2018. [atualizado 2018; citado 2018 abr. 29]. Disponível em: <https://brasilemsintese.ibge.gov.br/populacao/taxas-de-fecundidade-total.html>.
187. UNAIDS. Brazil. [Internet]. 2018. [updated 2018; cited 2018 Apr 29]. Available from: <http://www.unaids.org/en/regionscountries/countries/brazil>.
188. Pereira LMMB, Martelli CM, Moreira RC, Merchan-Hamman E, Stein AT,

- Cardoso MR, et al. Prevalence and risk factors of Hepatitis C virus infection in Brazil, 2005 through 2009: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis.* 2013;13: 60.
189. Brasil: Ministério da Saúde. Programa Nacional de Imunizações: Coberturas vacinais no Brasil 2010-2014. Brasília: Ministério da Saúde; 2015, 31p.
 190. Brasil: Ministério da Saúde. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. [Internet]. Brasília; 2018. [atualizado 2018; citado 2018 abr. 29]. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>.
 191. Brasil. Ministério da Transparência e Controladoria-Geral da União (CGU). Portal da Transparência. [Internet]. Brasília; 2018. [atualizado 2018; citado 2018 abr. 29]. Disponível em: Disponível em: <http://www.portaldatransparencia.gov.br>.
 192. Poordad F, Lawit E, Gutierrez JA, Al E. Advances in the Treatment of Hepatitis C Virus Infection From EASL 2015. In: Programme of The International Liver Congress™ 2015, 50th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver; 2015 Oct 22-26; Vienna. Vienna: 2015.
 193. Ragazzo TG, Paranagua-Vezozzo D, Lima FR, Campos Mazo DF, Pessoa MG, Oliveira CP, et al. Accuracy of transient elastography-FibroScans®, acoustic radiation force impulse (ARFI) imaging, the enhanced liver fibrosis (ELF) test, APRI, and the FIB-4 index compared with liver biopsy in patients with chronic hepatitis C. *Clinics (São Paulo).* 2017;72(9):516-25.
 194. D'Amico G, Morabito A, D'Amico M, Pasta L, Malizia G, Rebora P, et al. Clinical states of cirrhosis and competing risks. *J Hepatol.* 2018;68(3):563-76.
 195. Thursz M, Fontanet A. HCV transmission in industrialized countries and resource-constrained areas. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11(9):28-35.
 196. Sbarigia U, Wirth D, Van Nuys K, Huber C, Brookmeyer R, Stahmeyer J, et al. Economic study of the value of expanding HCV treatment capacity in Germany. *BMJ Open Gastroenterol.* 2017;4(1):e000130.
 197. Hézode C, Hirschfield GM, Ghesquiere W, Sievert W, Rodriguez-Torres M, Shafran SD, et al. Daclatasvir plus peginterferon alfa and ribavirin for treatment-naive chronic hepatitis C genotype 1 or 4 infection: a randomised study. *Gut.* 2015;64(6):948-56.
 198. Welzel TM, Nelson DR, Morelli G, Di Bisceglie A, Reddy RK, Kuo A, et al. Effectiveness and safety of sofosbuvir plus ribavirin for the treatment of HCV genotype 2 infection: results of the real-world, clinical practice HCV-TARGET study. *Gut.* 2017;66(10):1844-52.
 199. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH, et al. Sofosbuvir and Ribavirin in HCV Genotypes 2 and 3. *N. Engl J Med.* 2014;370(21):1993-2001.

200. Silva EF, Mazo DF, Oliveira CP, Medeiros RP, Carrilho FJ, Pessôa MG. HAV and HBV seroprevalence in 1,000 patients with chronic HCV infection in a Tertiary Care Center in Sao Paulo, Brazil. *Ann Hepatol.* 2016;15(5):691-5.
201. Loubière S, Rotily M, Durand-Zaleski I, Costagliola D. Including polymerase chain reaction in screening for hepatitis C virus RNA in blood donations is not cost-effective. *Vox Sang.* 2001;80(4):199-204.
202. Sulkowski MS, Vargas HE, Di Bisceglie AM, Kuo A, Reddy KR, Lim JK, et al. Effectiveness of Simeprevir plus Sofosbuvir, With or Without Ribavirin, in Real-World Patients with HCV Genotype 1 Infection. *Gastroenterology.* 2016;150(2):419-29.
203. McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology.* 2009;49(Suppl 5):S45-55.
204. He J, Bowen JM, Xie F, Goeree R. Cost-Effectiveness analysis of antiviral treatments for HBeAg-positive chronic hepatitis B in Canada. *Value Health.* 2012;15(6):894-906.
205. Choe HJ, Choe BH. What physicians should know about the management of chronic hepatitis B in children: East side story. *World J Gastroenterol.* 2014;20(7):3582-9.
206. Cunha Silva M, Marinho FRT, Oliveira PF, Lopes TM, Sevá-Pereira T, Lorena SLS, et al. Retrospective analysis of hepatitis B virus chronic infection in 247 patients: clinical stages, response to treatment and poor prognostic factors. *Braz J Infect Dis.* 2017;21(4):441-7.
207. Mina T, Amini-Bavil-Olyae S, Tacke F, Maes P, Van Ranst M, Pourkarim MR. Genomic Diversity of Hepatitis B Virus Infection Associated With Fulminant Hepatitis B Development. *Hepat Mon.* 2015;15(6):e29477.
208. Chen HP, Tsai YF, Lin R, Liu FC, Yu HP. Recipient age and mortality risk after liver transplantation: a population-based cohort study. *PLoS One.* 2016;11(3):e0152324.
209. Lin TC, Chiu TC, Chiu HC, Liu WC, Cheng PN, Chen CY, et al. Clinical utility of hepatitis B surface antigen kinetics in treatment-naïve chronic hepatitis B patients during long- term entecavir therapy. *World J Gastroenterol.* 2018;24(6):725-36.
210. Loubière S, Rotily M, Zaleski ID, Costagliola D, Moatti JP. Adjunction of polymerase chain reaction in screening for hepatitis C virus RNA in blood donations: misuse of the principle of caution. *Medecine Sciences.* 2001;17(3):344-9.
211. Diaz RS, Inocência LA, Sucupira MCA, Pereira AA, Hunter J, Ferreira JE, et al. The Virological and Immunological Characteristics of the HIV-1-Infected Population in Brazil : From Initial Diagnosis to Impact of Antiretroviral Use. *PLoS One.* 2015;10(10):e0139677.
212. May MT, Gompels M, Delpech V, Porter K, Orkin C, Kegg S, et al. Impact on

- life expectancy of HIV-1 positive individuals of CD4 R cell count and viral load response to antiretroviral therapy. *AIDS*. 2014;28(8):1193-202.
213. Kahn JO, Walker BD. Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med*. 1998;339(1):33-9.
214. Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Causes of Death in HIV-1-Infected Patients Treated with Antiretroviral Therapy, 1996-2006: Collaborative Analysis of 13 HIV Cohort Studies. *Clin Infect Dis*. 2010;50(10):1387-96.
215. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Tábua completa de mortalidade para o Brasil - 2016. Brasília: 2017. Disponível em: ftp://ftp.ibge.gov.br/Tabuas_Completas_de_Mortalidade/Tabuas_Completas_de_Mortalidade_2016/tabua_de_mortalidade_2016_analise.pdf.
216. Rezende EELLF, Vasconcelos AAMN, Pereira MGM. Causes of death among people living with HIV/AIDS in Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2010;14(6):558-63.
217. The World Bank. GNI per capita, Atlas method (current US\$). [Internet]. 2018. [updated 2018; cited 2018 Apr 29]. Available from: https://data.worldbank.org/indicator/NY.GNP.PCAP.KN?locations=BR&year_high_desc=false.
218. Rocha D, Andrade E, Godoy DT, Fontana-Maurell M, Costa E, Ribeiro M, et al. The Brazilian experience of nucleic acid testing to detect human immunodeficiency virus, hepatitis C virus, and hepatitis B virus infections in blood donors. *Transfusion*. 2018;58(4):862-70.
219. Goncalvez TT, Sabino EC, Capuani L, Liu J, Wrigth DJ Walsh JH, et al. Blood transfusion utilization and recipient survival at Hospital das Clinicas in São Paulo, Brazil. *Transfusion*. 2012;52(4):729-38.
220. Loureiro P, Almeida Neto C, Proietti ABC, Capuani L, Gonçalez TT, Oliveira DCL, et al. Contribution of the Retrovirus Epidemiology Donor Study (REDS) to research on blood transfusion safety in Brazil. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2014;36(2):152-8.
221. INCA - Instituto Nacional de Câncer. Licitação NAT INCA. [Internet]. Rio de Janeiro; 2018. [atualizado 2018; citado 2018 jun. 15]. Disponível em: http://www1.inca.gov.br/empenhos/consulta_item2.asp?empenho=20103443&ordem=56083214.
222. Palla P, Vatteroni ML, Vacri L, Maggi F, Baicchi U. HIV-1 NAT minipool during the pre-seroconversion window period: detection of a repeat blood donor. *Vox Sang*. 2006;90(1):59-62.
223. Pawlotsky JM, Lonjon I, Hezode C, Raynard B, Darthuy F, Remire J, et al. What strategy should be used for diagnosis of hepatitis C virus infection in clinical laboratories? *Hepatology*. 1998;27(6):1700-2.
224. Garson JA, Grant PR, Ayliffe U, Ferns RB, Tedder RS. Real-time PCR

- quantitation of hepatitis B virus DNA using automated sample preparation and murine cytomegalovirus internal control. *J Virol Methods*. 2005;126(1-2):207-13.
225. Mafirakureva N, Mapako T, Khoza S, Emmanuel JC, Marowa L, Mvere D, et al. Cost effectiveness of adding nucleic acid testing to hepatitis B, hepatitis C, and human immunodeficiency virus screening of blood donations in Zimbabwe. *Transfusion*. 2016;56(12):3101-11.
226. AuBuchon JP, Birkmeyer JD, Busch MP. Cost-effectiveness of expanded human immunodeficiency virus-testing protocols for donated blood. *Transfusion*. 1997;37(1):45-51.
227. Janssen MP, van Hulst M, Custer B, ABO RBDM Health Economics and Outcomes Working Group & Collaborators. An assessment of differences in costs and health benefits of serology and NAT screening of donations for blood transfusion in different Western countries. *Vox Sang*. 2017;112(6):518-25.
228. Pereira A, Sanz C. A model of the health and economic impact of posttransfusion hepatitis C: application to cost-effectiveness analysis of further expansion of HCV screening protocols. *Transfusion*. 2000;40(10):1182-91.
229. Pereira A. Health and economic impact of posttransfusion hepatitis B and cost-effectiveness analysis of expanded HBV testing protocols of blood donors: a study focused on the European Union. *Transfusion*. 2003;43(2):192-201.
230. Borkent-Raven BA, Janssen MP, van der Poel CL, Bonsel GJ, van Hout BA. Cost-effectiveness of additional blood screening tests in the Netherlands. *Transfusion*. 2012;52(3):478-88.
231. ISPOR - The Professional Society for Health Economics and Outcomes Research. *Pharmacoeconomic Guidelines around the world*. [Internet]. 2018. [atualizado 2018; citado 2018 jul. 14]. Available from: <https://www.ispor.org/PEguidelines/>.
232. Sun X, Faunce T. Decision-analytical modelling in health-care economic evaluations. *Eur J Health Econ*. 2008;9(4):313-23.
233. Soares PC, Novaes HMD. Limiares de custo-efetividade e o Sistema Único de Saúde. *Cad Saude Publica*. 2014;33(4):e00040717.
234. Custer B. The cost of blood: did you pay too much or did you get a good deal? *Transfusion*. 2010;50(4):742-44.
235. Custer B. Good evidence begets good policy: or so it should be. *Transfusion*. 2012;52(3):463-5.
236. Custer B, Janssen MP. Health economics and outcomes methods in risk-based decision-making for blood safety. *Transfusion*. 2015;55(8):2039-47.
237. Custer B, Busch MP, Marfin AA, Petersen LR. The cost-effectiveness of

- screening the U.S. blood supply for West Nile virus. *Ann Intern Med.* 2005;143(7):486-92.
238. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 2712, de 12 de Novembro de 2013. Redefine o regulamento técnico de procedimentos hemoterápicos. Diário Oficial da União, Brasília, 2013. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2013/prt2712_12_11_2013.html.
239. Bai F, Huff KES, Allen LJS. The effect of delay in viral production in within-host models during early infection. *J Biol Dyn.* In Press 2018:1-27.
240. Cintra AMO, Caiaffa WT, Mingoti SA, Projeto AjUDE-Brasil II. Characteristics of male and female injecting drug users of the AjUDE-Brasil II Project. *Cad Saude Publica.* 2006;22(4):791-802.
241. Caetano R, Silva RM, Pedro EM, Oliveira IAG, Biz AN, Santana P. Incorporação de novos medicamentos pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS , 2012 a junho de 2016. *Cien Saude Colet.* 2017;22(8):2513-25.
242. Yuba TY, Novaes HMD, Soárez PC. Challenges to decision-making processes in the national HTA agency in Brazil: operational procedures, evidence use and recommendations. *Heal Res Policy Syst.* 2018;16(1):40.
243. Novaes HMD, Soárez PC. Health technology assessment (HTA) organizations: dimensions of the institutional and political framework. *Cad Saude Publica.* 2016; 32(Suppl 2):e00022315.
244. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos – DGITS/SCTIE. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório nº 26. Teste de amplificação de ácidos nucleicos (NAT) para detecção dos vírus da imunodeficiência humana (HIV) e da hepatite C (HCV). Brasília: Ministério da Saúde; 2013.
245. Blanco S, Balangero MC, Valle MC, Montini OL, Carrizo LH, Gallego SV. Usefulness of nucleic acid testing to reduce risk of hepatitis B virus transfusion-transmitted infection in Argentina: high rate of recent infections. *Transfusion.* 2017;57(3pt2):816-22.
246. Brasil. Ministério da Saúde. O Teste de Amplificação de Ácidos Nucleicos (NAT) e as Demais Estratégias Para Detecção dos Vírus HIV-1 e HCV na Triagem de Sangue Doador. *Bol Bras Avaliação Tecnol em Saúde.* 2007; Ano II, n. 3.
247. Greco DB, Simão M. Brazilian policy of universal access to AIDS treatment: sustainability challenges and perspectives. *AIDS.* 2007;21(Suppl 4):S37-45.
248. UNAIDS. UNAIDS DATA 2017. 2017. [cited 2018 Jul 24]. Available from: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/20170720_Data_book_2017_en.pdf.
249. WHO - World Health Organization. Universal Access to Safe Blood

- Transfusion. Geneva: WHO Press; 2008. [cited 2016 Feb 10]. Available from: <http://www.who.int/bloodsafety/publications/UniversalAccessstoSafeBT.pdf>.
250. Souza ML, Laurenti R, Knobel R, Monticelli M, Brüggemann OM, Drake E. Mortalidade materna por hemorragia no Brasil. *Rev Latino-Am Enferm*. 2013; 21(3):[08 telas].
251. Wiedmann M, Kluwick S, Walter M, Fauchald G, Howe J, Bronold M, et al. HIV-1, HCV and HBV seronegative window reduction by the new Roche cobas?? TaqScreen MPX test in seroconverting donors. *J Clin Virol*. 2007;39(4):282-7.
252. Katsoulidou A, Moschidis Z, Sypsa V, Chini M, Papatheodoridis GV, Tassopoulos NC, et al. Analytical and clinical sensitivity of the Procleix Ultrio HIV-1/HCV/HBV assay in samples with a low viral load. *Vox Sang*. 2007;92(1):8-14.
253. De Zolt S, Thermann R, Bangsow T, Pichl L, Müller M, Jork , et al. Implementation of an HIV-1 Triple-Target NAT Assay in the Routine Screening at Three German Red Cross Blood Centres. *Transfus Med Hemother*. 2016;43(3):183-9.
254. Shah K, Ragupathy V, Saga A, Hewlett I. High sensitivity detection of HIV-1 using two genomic targets compared with single target PCR. *J Med Virol*. 2016;88(6):1092-7.
255. Chudy M, Weber-Schehl M, Pichl L, Jork C, Kress J, Heiden M, et al. Blood screening nucleic acid amplification tests for human immunodeficiency virus Type 1 may require two different amplification targets. *Transfusion*. 2012;52(2):431-9.
256. Distler P. ISBT 128: a global information standard. *Cell Tissue Bank*. 2010;11(4):365-73.
257. Biblioteca Virtual em Saúde. Descritores em Ciência e Saúde [Internet]. 2018. [atualizado 2018; citado 2018 ago. 5]. Disponível em: <http://decs.bvs.br>.
258. National Center for Biotechnology Information. Pubmed [internet]. 2018. [updated 2018; cited 2018 Aug 5]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
259. Biblioteca Virtual em Saúde. LILACS [Internet]. 2018. [atualizado 2018; citado 2018 ago. 5]. Disponível em: <http://lilacs.bvsalud.org/>.
260. Elsevier. Embase [internet]. 2018. [updated 2018; cited 2018 Aug 5]. Available from: <https://www.elsevier.com/solutions/embase-biomedical-research>.
261. Biblioteca Virtual em Saúde. Economia da Saúde [Internet]. 2018. [atualizado 2018; citado 2018 ago. 5]. Disponível em: <http://economia.saude.bvs.br/php/index.php>.
262. IDEAS [internet]. 2018. [updated 2018; cited 2018 Aug 5]. Available from: <https://ideas.repec.org>.

APÊNDICES

APÊNDICES

APÊNDICE A – Aprovação do trabalho pelo Comitê de Ética em Pesquisa




APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em 14.05.12 tomou ciência do parecer do IMT, avaliou o Projeto nº 144/12 intitulado “**Análise de custo-efetividade da introdução de teste molecular (NAT) para HIV,HCV e HBV na triagem de sangue no Brasil**”, e por não haver nenhum óbice ético, a proposta foi aprovada.

Pesquisador(a) Responsável: Prof. Dr. José Eduardo Levi

Pesquisador(a) Executante : Rafael Leme Cardoso Souza

CEP-FMUSP, 14 de maio de 2012.


Prof. Dr. Roger Chammas
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

APÊNDICE B – Poster “A avaliação do NAT para HIV, HCV e HBV no Brasil” apresentado durante o Congresso HEMO 2015 em São Paulo.

A avaliação do NAT para HIV, HCV e HBV no Brasil

Leme-Souza, R.¹; Fitarelli DB², Baptista MWG³, Melo CMTP⁴, Fialho CS⁵, Silva SGC⁶, Pereira R⁷, Salles N⁸, Hermes RB⁹, Marques SMSN¹⁰, Levi JE^{1,8}

¹. Instituto de Medicina Tropical, USP/SP; ². Laboratório Qualidade/RS; ³. Hemobanco/PR; ⁴. Serviço de Hematologia e Hemoterapia de SJC/SP; ⁵. FUJISAN/CE; ⁶. INCA/RJ; ⁷. Hemocentro São Lucas/SP; ⁸. Fundação Pró-Sangue/SP; ⁹. Fundação HEMOPA/PA; ¹⁰. HEMOSUL/MS

Contato: rafaebills@gmail.com



Introdução:

A obrigatoriedade da utilização de testes de ácidos nucleicos (NAT) para HIV e HCV no Brasil em Nov/2013 e alguns dados já foram publicados sobre a tecnologia, porém não sob a perspectiva nacional e compreendendo os três vírus. Em 2012, Wendel et al demonstraram o foco em instituições privadas que o rendimento do NAT para HIV, HCV e HBV era respectivamente de 6,3; 6,5 e 34,2/1.000.000 de doações. Já em 2015, o teste NAT utilizado entre 2010 e 2013 pelos bancos de sangue públicos no Brasil foi avaliado, obtendo o rendimento para o HIV e HCV de 4,4 e 1,0/1.000.000 de doações.

Objetivo:

Avaliar a forma ampla o rendimento do NAT para posterior cálculo do custo-efetividade da tecnologia.

Métodos:

Questionário digital (Google Drive) enviado a 32 centros de referência públicos e privados de NAT no Brasil solicitando dados desde a implementação da tecnologia em rotina até 31 de Dezembro de 2014.

Resultados:

Foram obtidas 91 respostas (28,1% de retorno) totalizando:

- 673.859 doações triadas por NAT para HIV e HCV;
- 357.137 doações triadas por NAT para HBV.

Dentro destas doações, 61 janelas imunológicas foram confirmadas:

- HIV: 14 doações;
- HBV: 2 doações;
- HCV: 0 doações.

HIV!



- 100% do sexo masculino e solteiros
- Idade média de 29 anos
- Todos com ensino médio completo
- 2 doadores esporádicos, 1 de 1 vez e 1 de repetição
- Branco e pardos

HBV!



- Doadora de 1 vez
- Branca



- Doador masculino solteiro
- Idade: 24 anos
- Ensino médio completo
- Doador de 1 vez
- Branco

Avaliando o rendimento do NAT/1.000.000 de doações, temos:

- HIV: 5,9 (IC95%: 2,3-15,2)
- HBV: 5,6 (IC95%: 1,5-20,4)
- HCV: 0 (IC95%: 0-5,7)

Discussão

Todos os casos de janela imunológica encontrados foram de doadores jovens, predominando os de 1 vez e com pelo menos ensino médio completo. Uma lação junto a este público poderia ser avaliada, focando o risco da janela imunológica e função dos Centros de Testagem e Aconselhamento (CTA).

Ainda, os rendimentos do NAT para HIV e HBV foram mais altos e muito semelhantes, mostrando que a tecnologia no Brasil é mais útil para estes dois vírus, com base na amostra obtida, se comparado com o NAT para HCV que não apresentou nenhum caso.

O rendimento obtido para o NAT para HIV mostrou-se semelhante ao apresentado em 2015, porém, 6,1 vezes menor para o NAT para HBV, apresentado em 2012. Os valores discrepantes evidenciam a importância de análise sistemática do teste NAT no país, para tomadas de decisão baseadas na realidade nacional e ajustes necessários da estratégia hemoterápica.

Próximo passo: calcular a custo-efetividade da introdução nacional do NAT, sob a perspectiva do SUS.

APÊNDICE C – Poster “Estudos econômicos completos para NAT HIV, HCV ou HBV em triagem de doação de sangue: Revisão Sistemática” apresentado durante o Congresso HEMO 2015 em São Paulo.

Estudos econômicos completos para NAT HIV, HCV ou HBV em triagem de doação de sangue: Revisão Sistemática

Leme-Souza, R¹; Martins, TR², Levi JE^{1,3}



1. Instituto de Medicina Tropical, USP/SP; 2. Departamento de Moléstias Infecciosas e Parasitárias, USP/SP; 3. Fundação Pró-Sangue/SP

Contato: rafaellbills@gmail.com+

Introdução:+

A implementação de novas tecnologias, como o teste molecular (NAT) para HIV, HCV e HBV em triagem de doadores de sangue, muitas vezes é postergada devido ao custo adicional que esta tecnologia oferece *versus* o seu benefício. Estudos de avaliação de tecnologias em saúde são, portanto, imprescindíveis para a análise crítica e estruturada da efetividade e eficiência de novas tecnologias seja antes ou após a sua incorporação. Assim, o objetivo desta revisão sistemática foi identificar e selecionar criticamente os estudos completos já publicados na literatura sobre a tecnologia que servirão como base para desenhar um novo modelo para a realidade brasileira.

Métodos:+

Através da metodologia *Cochrane* foram avaliadas as bases de dados Pubmed/Medline, EMBASE/Emtree; LILACS; CRD (DARE, NHSEED, HTA); BVS ECO e literatura cinza: Google Scholar e IDEAS para obtenção de estudos econômicos completos sobre o NAT HIV, HCV ou HBV na triagem de sangue.

+

Resultados:+

Após aprovação do protocolo de revisão pelo PROSPERO (ID CRD42015016058), obtiveram-se os seguintes resultados:

Os 9 artigos selecionados para leitura completa estavam compreendidos no período 1997-2012, sendo 2 deles de Gana, 3 dos Estados Unidos, 7 da comunidade europeia (Holanda, Espanha, Suécia e França) e 1 da Tailândia. Não foi encontrado nenhum estudo brasileiro que enquadrava-se nos critérios de inclusão. Todos os estudos foram de análise de custo-efetividade, com desfechos avaliados em QALYs através de árvores de decisão (3), Markov (7) e Monte Carlo (1) para diferentes coortes. As taxas de desconto dos custos variaram de 3 a 5%, porém as dos benefícios variaram de 1,5 a 5%, o que favorece a tecnologia. 82% dos artigos apresentaram a perspectiva do serviço de saúde para o cálculo de seus custos, que foram representados por ICER através dos desfechos QALY (8), anos de vida ganho (3), DALY (2), infecções evitadas (2). Todos os estudos consideraram 100% de infectividade de uma bolsa em janela imunológica ser transfundida e que está poderia gerar de 1 a 1,66 produtos hemoterápicos. Dois estudos não mencionaram o tipo de NAT utilizado, porém todos os outros compararam ID-NAT a sua utilização em pools de 6 a 50 amostras individuais. Após ajustar os ICERs para 2015, obtiveram-se os seguintes valores* mínimos (MP-NAT) e máximos (ID-NAT) para cada desfecho abaixo:

- DALY: 0,015 e 71,37
 - Anos de vida ganho: 3,35 e 1.961,82
 - Infecções evitadas: 13,95 e 32,55
 - QALY: 0,58 e 109,26
- *Valores em milhões de dólares/ desfecho

Discussão+

O medo público de certos agentes, pressão política e de sociedades médicas e regulatórias podem levar a tomada de decisões não baseadas em análises econômicas. As condições locais de uma região determinam fortemente os desfechos de um modelo econômico matemático. Gana e Tailândia apresentaram o melhor custo-efetividade devido a idade mais jovem dos receptores de sangue, aliado ao maior risco de transmissão viral. ID-NAT não foi custo-efetivo em nenhum dos cenários, estando acima de 3x PIB *per-capita* dos países analisados.

Próximo passo: calcular a custo-efetividade da introdução nacional do NAT, sob a perspectiva do SUS.

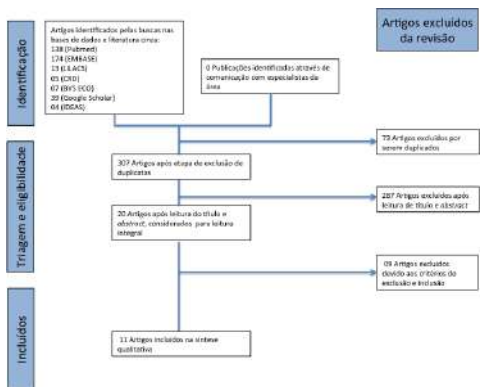


Fig. 1: Árvore de decisão para a seleção dos artigos incluídos na revisão

APÊNDICE D – Trabalho “A avaliação econômica do NAT para HIV, HCV e HBV no Brasil sob a perspectiva pública” submetido para o Congresso HEMO 2018 em São Paulo

A avaliação econômica do NAT para HIV, HCV e HBV no Brasil sob a perspectiva pública

Autores: Leme-Souza, R¹; Custer, B²; Levi, JE¹

1. Instituto de Medicina Tropical/USP
2. Blood Systems Research Institute, San Francisco, CA, United States; Department of Laboratory Medicine, University of California San Francisco, San Francisco, CA, United States.


Introdução: Após anos de debates, o teste de ácidos nucleicos (NAT) para HIV, e HCV foi implementado de forma obrigatória no Brasil em 2014 e HBV em 2016, porém, uma avaliação econômica ampla de sua efetividade, ainda não está disponível. Um dos motivos citados sobre o atraso em sua implementação foi o custo elevado que seria adicionado a sorologia. Diversos artigos já demonstraram que a razão incremental de custo-utilidade (ICUR) do NAT em relação a sorologia varia de 0,21 a 8,84 milhões de dólares americanos (US\$) para cada QALY ganho. Esta grande variação dá-se, principalmente, por diferenças entre a idade média do receptor de sangue, incidência/prevalência dos vírus na população de doadores, custo dos testes e tratamentos médicos, cobertura da vacina contra o HBV e sensibilidade do teste utilizado. Assim, o objetivo deste trabalho foi realizar a avaliação econômica do NAT Biomanguinhos para HIV, HCV e HBV sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), com base na realidade clínica, econômica e epidemiológica do país. **Materiais e Métodos:** Através de dados da literatura, informações dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDTs) e custos oficiais do SUS para o ano de 2018, e discussões verbais com especialistas foi possível adaptar e atualizar o modelo econômico on-line da *International Society of Blood Transfusion* (ISBT) e calcular o ICUR para o teste NAT no Brasil para os cenários: “sem triagem” (ST); “sorologia” (SR) e “NAT em mini-pool de 6 amostras individuais” (MP6). **Resultados:** Para o cenário ST foram observadas 2.810 infecções, para SR 51 infecções e MP6 36 infecções/milhão de doações. O custo total para cada um destes cenários, foi respectivamente de 33,5; 9,7 e 16,5 milhões de US\$. Em relação ao cenário ST, o cenário SR é “dominante”, ou seja, é menos custoso ou mais efetivo para o SUS, agregando mais saúde para a população ao reduzir 99% das infecções. MP6 vs SR apresenta um ICUR de 167.673 US\$/QALY, 6,32 vezes acima do limite estipulado pela Organização Mundial da Saúde de 3x PIB/*per capita* do Brasil por QALY (US\$ 26.520) e, portanto, não custo-efetivo. A análise de sensibilidade univariada do modelo demonstrou que somente modificações na epidemiologia dos vírus, idade do receptor de sangue e custo do NAT alteraram de forma significativa o ICUR obtido, variando desde 5.273 a 1.178.469 US\$/QALY. **Discussão:** O constante aumento dos custos do SUS e o registro crescente de novas tecnologias em saúde no Brasil elevam a importância de avaliações econômicas no sistema público. Não há um limiar definido pelo Brasil de custo-efetividade e em decisões de incorporações de novas tecnologias, além do custo, é levado em consideração: a pressão política, a natureza e o processo ao qual a pessoa adquiriu uma doença. Intervenções que evitam o risco de doenças com potenciais efeitos catastróficos adquiridos em situações que estão fora do controle de um indivíduo, como em transfusões de sangue, estão mais propensas a serem adotadas, independentemente do seu custo adicional. Um melhor conhecimento do real custo para o SUS dos pacientes com HBV, HCV e/ou HIV e um modelo que reflita a realidade do Brasil poderiam apresentar um maior grau de refinamento para os resultados obtidos. **Conclusão:** Com base no limiar de 3xPIB per capita/QALY, o pacote NAT+ Anti-HIV, HBsAg, Anti-HCV no Brasil, para o modelo apresentado, seria custo-efetivo ao custo de US\$10,60.

Nota: Poster original submetido com pequenos ajustes a serem feitos posteriormente, devido a modificações do modelo.

APÊNDICE E – Publicação “Health economic analyses of HIV, HCV or HBV nucleic acid testing (NAT) for blood donation screening: A Systematic Review” para a revista *Vox Sanguinis* em 29 de julho de 2018.

ScholarOne Manuscripts 29/07/2018 20:23

ScholarOne Manuscripts™ Rafael Souza | Instructions & Forms | Help

VoxSanguinis  The International Journal of Transfusion Medicine

[Home](#) |
 [Author](#) |
 [Review](#)


Author Dashboard / Submission Confirmation

Submission Confirmation


Thank you for your submission

Submitted to	Vox Sanguinis
Manuscript ID	VOX-18-0169
Title	Health economic analyses of HIV, HCV or HBV nucleic acid testing (NAT) for blood donation screening: A Systematic Review
Authors	Souza, Rafael Martins, Toni Custer, Brian Soarez, Patricia Levi, Jose
Date Submitted	29-Jul-2018

[Author Dashboard](#)



© Clarivate Analytics | © ScholarOne, Inc., 2018. All Rights Reserved.
ScholarOne Manuscripts and ScholarOne are registered trademarks of ScholarOne, Inc.



<https://mc.manuscriptcentral.com/vox>
Página 1 de 2

Vox Sanguinis



Health economic analyses of HIV, HCV or HBV nucleic acid testing (NAT) for blood donation screening: A Systematic Review

Journal:	<i>Vox Sanguinis</i>
Manuscript ID	Draft
Manuscript Type:	Original Article
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Souza, Rafael; Universidade de Sao Paulo Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo, Lab Virologia Martins, Toni; Universidade de Sao Paulo Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo, Lab Virologia Custer, Brian; Blood Centers of the Pacific, Research Soarez, Patricia; Universidade de Sao Paulo Faculdade de Medicina, Medicina Preventiva Levi, Jose; Hospital Israelita Albert Einstein, Chemotherapy and Cell therapy; Instituto de Medicina Tropical, Virology
Keywords:	Transfusion - transmissible infections, Molecular testing, Blood donation testing, Serological testing, NAT testing, Blood safety

SCHOLARONE™
Manuscripts

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Health economic analyses of HIV, HCV or HBV nucleic acid testing (NAT) for blood donation screening: A Systematic Review

Authors: Leme-Souza R¹, Martins TR¹, Soárez PC², Custer B³ and Levi JE¹

1. Instituto de Medicina Tropical da Universidade de São Paulo, São Paulo/Brazil.
2. Departamento de Medicina Preventiva, Faculdade de Medicina FMUSP, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, BR.
3. Blood Systems Research Institute, San Francisco, CA, USA.

Abstract

BACKGROUND AND OBJECTIVE:

Due to long serological window periods for HIV, HCV and HBV, nucleic acid testing (NAT) has been introduced to reduce transfusion-transmitted infections (TTI) risk. Its cost has prevented implementation in several countries. In particular, low and middle income countries (LMIC), where there is a higher risk for TTI. The objective was to conduct a critical review of health economic analyses (HEA) of NAT for blood screening (BS) to support future model development and to spur discussion in LMIC.

METHODS:

Systematic review (SysR) on the databases Medline, EMBASE, LILACS, CRD, BVS ECO, Google Scholar and IDEAS, to identify HEA reports that measured the cost-effectiveness/utility of HIV, HBV and/or HCV NAT versus serology (SR) alone for BS were selected, following quality appraisal by CHEERS.

RESULTS:

Fourteen studies from sixteen different countries were assessed. NAT has greater safety importance in LMIC, where there are higher viral prevalence and incidence, lower rates of repeat donors and younger blood recipients (BR). Most studies concluded that NAT is not cost-effective. Main differences among study characteristics: costs and BR age. The most prominent deviations on standards were: not including the rationale for defining outcomes and models used and not stating clearly author conflict of interest.

CONCLUSION:

With SR testing already in use, not cost-effective NAT adoption, heavily depends on country-specific willingness to pay for the marginal safety increase. BR and transfusion practices limited information is still the cornerstone for HEA, specially on LMIC, to develop meaningful data for more assertive decision making and budget usage.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Introduction

The increasing number of technologies available aligned with higher costs and pressure to rationalize resource allocation have elevated the importance of health economic analyses (HEA). Particularly, when choices are being made to support some healthcare interventions while choosing not to adopt others. Even though HEA are still outnumbered by clinical studies, its importance is expressed by most health technologies assessment (HTA) agencies [National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), and Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)]¹, among others².

In blood safety, there is an ongoing debate on the use of NAT for HIV, HCV or HBV for BS. This alternative, in contrast to traditional SR, which relies on antibody or antigen detection, is based on molecular amplification of RNA and/or DNA targets on the viral genome, resulting in the reduction of the window period. Consequently, it improves the efficacy and sensitivity of the BS, resulting in safer blood transfusion³. NAT testing is mandatory in almost all high income countries (HIC) and some LMIC, with no correlation between transfusion transmitted risk, virus incidence or prevalence, or gross domestic product (GDP)⁴.

The limited knowledge of the economic impact of NAT among different countries, the variability in studies outcomes and heterogeneity of the HEA identified in the literature makes comparisons difficult. A SysR of previous HEA of NAT for HIV, HCV, and HBV is not available in the literature. A SysR of the existing HEA allows for the evaluation of whether the results generated in one setting can be generalizable or transferred to others, and establishes the need (or lack thereof) for developing local studies to estimate the cost-effectiveness when implementation decisions are being considered¹.

The aim of this study is to present the contributions of a SysR of full HEA, based on validated protocols⁵⁻⁷ and a quality checklist⁸, to broadly understand the contribution of economic analyses to NAT adoption around the world.

Methods

This study was conducted in accordance with the guidelines for the SysR of HEA published by the UK National Health Service (NHS) Centre for Reviews and Dissemination⁹. The protocol for this review was submitted to the international prospective register of SysR (PROSPERO), a database of SysR in health and social care to validate compliance with all quality criteria. Registration number is CRD42015016058.

A thorough SysR of HEA also aims to achieve a critical and structured discussion of the extant literature. We used the Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) checklist⁸ to consistently define key aspects of each HEA.

Study identification

A search in the Centre for Reviews and Dissemination (CRD) website (DARE) and Medline for SysR of HEA for HIV, HCV and/or HBV NAT did not identify any previous reviews of this topic. Non-SysR performed without filtering by period, revealed some publications that debated the technology in the United States¹⁰ and sub-Saharan African Region¹¹. Our research question and the PICOS [population (P), intervention (I), comparison (C), outcomes (O)] framework were developed, as previously described¹², and adapted to the international vocabulary MeSH and all descriptors confirmed in English, Spanish and Portuguese (table 1).

Question: What are the published full health economic evaluation studies of HIV, HCV and/or HBV NATs for blood donation screening?

No specific O and/or C were used to broaden the search. All MeSH were also used as single words to avoid the risk of losing articles indexed by another MeSH, but with the key word embedded in the content. Additionally, the radical "\$" was added at the end of some words, to have a even more comprehensive search.

In addition to the Pubmed search other databases were performed: EMBASE; LILACS; CRD (DARE, NHSEED, HTA); HEED.

Table 1. PICOS and terms used on this review.

	Key words selected	MESH terms identified on Pubmed	Terms adapted to LILACS	Terms adapted to EMBASE (EMTREE)
P	Blood Transfusion	"blood donors" [Mesh] OR "blood transfusion" [Mesh] OR "blood donors" OR "blood transfusion"	"blood donors" OR MH:"blood donors" OR "Doadores de Sangue" OR "Donantes de Sangre" OR MH:"Doadores de Sangue" OR MH:"Donantes de Sangre" OR "blood transfusion" OR MH:"blood transfusion" OR MH:"Transfusión Sanguínea" OR MH:"Transfusão de Sangue" OR "Transfusión Sanguínea" OR "Transfusão de Sangue"	"blood donor" OR "blood transfusion"
I	NAT	"Nucleic acid test\$" OR "Nucleic Acid Amplification Techniques" [Mesh] OR "Nucleic Acid Amplification" OR "NAT" OR "Nucleic Acid Amplification" OR "TMA" OR "PCR"	"Nucleic Acid Amplification Techniques" OR MH:"Nucleic Acid Amplification Techniques" OR "Técnicas de Amplificación de Ácido Nucleico" OR MH:"Técnicas de Amplificación de Ácido Nucleico" OR "Técnicas de Amplificação de Ácido Nucleico" OR MH:"Técnicas de Amplificação de Ácido isothermal"	"nucleic acid amplification" OR "multiplex polymerase chain reaction" OR "polymerase chain reaction" OR "reverse transcription" OR "polymerase chain reaction" OR "real time polymerase chain reaction" OR "reverse transcription loop mediated isothermal"

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

			Nucleico" OR "NAT" OR "Nucleic Acid Amplification" OR "TMA" OR "PCR"	amplification"	
I ₂	HIV, and/or HBV	HCV	"HIV" OR "HIV infections" OR "Hepacivirus" OR "hepatitis C" OR "Hepatitis B virus" OR "Hepatitis B" OR "HIV" [Mesh] OR "HIV infections" [Mesh] OR "Hepacivirus" [Mesh] OR "hepatitis C" OR "Hepatitis B virus" [Mesh] OR "Hepatitis B virus" [Mesh] OR "Hepatitis B [Mesh]"	"HIV" OR MH: "HIV OR "VIH OR MH:"VIH" OR "HIV infections" OR MH:"HIV infections" OR "Infecciones por VIH" OR MH: "Infecciones por VIH" OR OR "Infeções por HIV" OR MH:"Infeções por HIV" OR "Hepacivirus" OR MH:"Hepacivirus" OR "hepatitis C" OR MH: "hepatitis C" OR MH: "Hepatitis B virus" OR MH:"Hepatitis B virus" OR "Virus de la Hepatitis B" OR MH:"Virus de la Hepatitis B" OR MH: "Virus da Hepatite B" OR "Virus da Hepatite B" OR "Hepatitis B" OR MH: "Hepatitis B" OR "Hepatitis B" OR MH: "Hepatitis B"	"Human immunodeficiency virus" OR "Human immunodeficiency virus infection" OR "Hepacivirus" OR "Hepatitis C virus" OR "hepatitis C" OR "hepatitis B" OR "Hepatitis B virus"
S	Economic Evaluations		"economic evaluation\$" OR OR "cost\$" OR "cost benefit" OR "cost effect\$" OR "cost utility" OR "decision analys\$" OR "Costs and Cost Analysis" OR "Markov Chains" OR "Cost Analys\$" OR OR "Costs and Analysis"[Mesh] OR "Markov Chains"[Mesh]	economic evaluation\$ OR avaliações economic\$ OR evaluaciones economic\$ OR OR "cost" OR "cost benefit analysis" OR "costo beneficio" OR "custo beneficio" OR cost\$ effect\$ OR cust\$ efect\$ OR cost\$ OR "cost utility" OR "costo utilidad" OR "custo utilidade" OR "decision analys\$" OR "análisis de decision" OR "análisis de decisão" OR "Cost Analys\$" OR "análisis de custo" OR "análises de custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR MH:"Costs and Cost Analysis" OR "Costos y Análisis de Costo" OR MH: "Costos y Análisis de Costo" OR MH:"Custos e Análise de Custo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Markov Chains" OR MH: "Markov Chains" OR "Cadenas de Markov" OR MH:"Cadenas de Markov" OR MH:"Cadeias de Markov" OR "Cadeias de Markov"	"economic evaluation" OR "pharmacoeconomics" OR "cost" OR "cost effectiveness analysis" OR "cost utility analysis" OR "decision tree" OR "hidden Markov model" OR "probability"

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

The Medline full electronic search strategy is described in Appendix 1.

Study selection

Inclusion/exclusion criteria used:

1. Study design: full HEA of SR and SR + NAT, including: Cost-minimization, cost-effectiveness, cost utility and cost benefit analyses;
2. Intervention: NAT for HIV, HCV and /or HBV;
3. Population: Blood donors, blood transfusion recipients, blood banks;
4. Any publication date and language.

Data extraction abstracted:

1. Author, date and setting;
2. Methodological characteristics: study type, perspective, model, time horizon, number of cohorts, costs, currency and year of costs/outcomes, discount rate, sensitivity analysis and parameters varied, conflicts of interest declared and study funding;
3. Other key variables: Prevalence and incidence of the virus in the general population and donor proposed screening protocol using NAT, sensitivity and specificity of the test, minipool (MP) size or individual testing (ID), immunological window period, costs (direct and indirect), summary of findings, infection probability after transfusion of infected blood product, the number of components received per recipient and components obtained per donation.

To compare the incremental cost effectiveness or utility ratios (ICERs or ICURs) reported in the studies, they were converted to I\$ (international dollar), using the purchasing power parity (PPP), which is the exchange rate equivalent to an identical basket of goods and services across countries. The monetary values of the results were adjusted by the consumer price index (CPI) for all urban consumers in annual health services to the year 2018. When a study did not specify the year of the cost, it was assumed the same year of the publication of the article¹.

Quality report assessment

Each included study was evaluated in detail for data acquisition and quality of reporting based on CHEERS⁹.

Data synthesis

Narrative and qualitative synthesis was used to summarize studies found.

Results

Article Selection and Literature review

Figure 1 summarizes review procedures and findings, showing 452 articles found on all databases. After duplicates removal, the titles and abstracts of 392 articles were reviewed with 24 potential articles selected as candidates for inclusion in the SysR. After reading the full text of these studies, 10 were excluded.

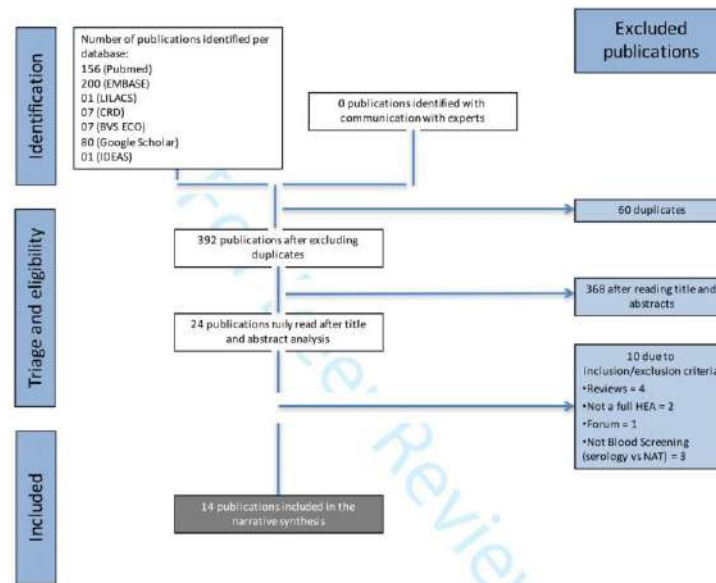


Figure 1. Diagram summarizing studies selection process

Methodological characteristics of the studies

Publications were primarily from developed countries, except one from Ghana¹³ and another from Zimbabwe¹⁴. These two countries have on average younger BR and higher virus epidemiology when compared to HIC, and thus, more favourable ICER to NAT. These results are attributable to the accumulated life years an infected BR would live with a TT1.

One study¹⁵ compared the results from Ghana, Thailand and the Netherlands and it was possible to observe that the efficiency of NAT is intimately related to the discrepancies

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

among countries blood utilization, virus epidemiology and BR ages. Similar results were observed in another study published in 2017¹⁶ evaluating the cost-utility of NAT in six countries, Ghana, South Africa, Thailand, Brazil, the USA and the Netherlands, in an ascending order for ICER. Ghana presented the most favourable ICER for NAT and the Netherlands the least favourable. Also, only in the four first countries serology vs no screening was cost-saving.

Five other studies included the USA¹⁶⁻²⁰, one from Spain²¹, one from the European Community²², two included France^{20,23}, five included the Netherlands^{15,16,20,24,25}, one from Sweden²⁶ and one including Australia, Canada, Denmark, Finland and the UK in addition to other countries²⁰.

All authors declared their studies as cost-effectiveness analysis, although, only one had its outcome exclusively in effectiveness²³ [life years gained (LYG)]. All others included utility outcomes in the evaluation, as Quality Adjusted Life Years (QALY), or Disability-Adjusted Life Year (DALY), in combination with LYG and infection prevented (IP).

Eleven presented the results from the health system perspective^{14-16,18-25}, which is extremely important as this is mandatory by HTA agencies of most countries as part of a dossier. This perspective can help the health system evaluate the technology after its adoption, the budget impact, and the observed efficiency in actual use. The health system perspective is the most widely performed and accepted for new technology assessment by HTA agencies.

The other three studies^{13,17,26} evaluated the technology from the society perspective, including direct and indirect costs. This is a broader perspective and captures costs and effects no matter to whom they accrue, because it takes into consideration not only medical costs, but those due to incapacitation, lost productivity and wages, special care needs, transportation, family costs, among others.

All studies assessed the health economics of NAT and serology using static models, either decision trees combined or not with Markov processes^{13-17,19-27}. More complex approaches, such as dynamic models, require larger amounts of data, which are not always

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

reality, considered recipients with 27, 54 and 76 years old. Finally, Davidson *et al.*²⁶ when studied NAT in the Swedish setting worked with the cohorts: newly born, 30 and 73 years old.

Discount rates presented, ranged from 3 to 5%, with similar discounting for costs and effects. However, as stated by the Dutch guidelines, Borkent-Raven *et al.*^{24,25} worked with 4% discount on the NAT costs, but only 1,5% on its benefits.

Estimates of key variables

- **Epidemiological estimates**

Table 4 summarizes the estimates used in the economic studies evaluated. Due to the difficulty on data standardization and low repeat donor rates in some countries, calculation of incidence in LMIC may be missing or unreliable. So, prevalence tends to be employed in studies focusing from LMIC^{13,15}.

BR were assumed to receive from 2,0²⁶ to 8,3²⁵ transfusions and that each donation could be split from 1,0¹³ to 1,66¹⁵ blood products. Most studies, with the exception of two^{15,19}, assumed 100% transmission of infection regardless of component type when transfused. Van Hulst *et al.*¹³ went further, considering that each infected patient had an additional 84% chance of secondary sexual transmission (basic reproductive rate).

Table 3 - Epidemiological estimates on the HEA fully evaluated.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Study	Year	Prevalence	Incidence	Number of participants
Wang et al. 2003	2003	0.00	0.00	100
Wang et al. 2004	2004	0.00	0.00	100
Wang et al. 2005	2005	0.00	0.00	100
Wang et al. 2006	2006	0.00	0.00	100
Wang et al. 2007	2007	0.00	0.00	100
Wang et al. 2008	2008	0.00	0.00	100
Wang et al. 2009	2009	0.00	0.00	100
Wang et al. 2010	2010	0.00	0.00	100
Wang et al. 2011	2011	0.00	0.00	100
Wang et al. 2012	2012	0.00	0.00	100
Wang et al. 2013	2013	0.00	0.00	100
Wang et al. 2014	2014	0.00	0.00	100
Wang et al. 2015	2015	0.00	0.00	100
Wang et al. 2016	2016	0.00	0.00	100
Wang et al. 2017	2017	0.00	0.00	100
Wang et al. 2018	2018	0.00	0.00	100
Wang et al. 2019	2019	0.00	0.00	100
Wang et al. 2020	2020	0.00	0.00	100

Note: Prevalence/1,000,000 donors; Incidence/1,000,000 donors-years.

• HIV, HCV, and HBV NAT characteristics

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Only two studies did not evaluate ID-NAT^{19,21}, focusing, respectively on HIV and HCV and not mentioning the NAT technology used. Most studies (8/14) evaluated the three viruses simultaneously^{14-17,20,25-27}. Other information can be found on table 4.

For Peer Review

Table 4 - HIV, HCV and HBV NAT characteristics, screening protocols proposed and window period to each virus evaluated.

Vox Sanguinis

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Study	WHO gene list evaluated (HIV-1, HIV-2, HTLV, HBV, HCV or unknown)	Visual analysis	Screening protocol performed	Minimum period per year (days)
Wu et al., 2008	HIV-1 HIV-2 HBV HCV	NA	Serology Serology + IFA Serology + RFLP Serology + NAT	Serology: 28.4 Serology + IFA: 19 Serology + RFLP: 25 Serology + NAT: 25.5 NAT Serology: 14 Serology + RFLP: 11 Serology + NAT: 7
Wardlaw et al., 2003	HIV-1 HIV-2 HBV HCV	HIV: HCV and HBV	Serology Serology + IFA Serology + NAT	HCV Serology: 19 Serology + RFLP: 18 Serology + NAT: 7 NAT Serology: 4 Serology + RFLP: 14 Serology + NAT: 20
Alfaro-Rubio, 2003	HIV-1 HIV-2 HBV HCV	HBV: with buffer substitution HIV-1 + HBV (serum) HIV-2 + HBV (with buffer substitution)	Serology	HIV-1 + HBV (with buffer substitution) HIV-2 + HBV (with buffer substitution) NAT HIV-1 + HBV: 1.8 HIV-2 + HBV: 2.3
Barclay-Rae et al., 2002	HIV-1 HIV-2 HBV HCV	HIV: HCV and HBV	Serology Serology + NAT	NAT HIV-1 + HBV: 14.8 HIV-2 + HBV: 15.1 NAT: 25.7 HIV-1 + HBV: 14.8
Barclay-Rae et al., 2009	HIV-1 HIV-2 HBV HCV	HIV	HIV-1 HIV-2 HBV	NAT HIV-1 + HBV: 15.4 HIV-2 + HBV: 15.2 HIV-1 + HBV: 15.4 HIV-2 + HBV: 15.4
Wu et al., 2009	HIV-1 HIV-2 HBV HCV	HIV: HCV and HBV	HBV: Anti-HBc + Anti-HBe + Anti-HBs (serology) HIV-1 + HBV + HCV: Serology HIV-1 + HBV + HCV: Serology + NAT HIV-1 + HBV + HCV: Serology + NAT	HIV-1 + HBV + HCV: Serology HIV-1 + HBV + HCV: Serology + NAT HIV-1 + HBV + HCV: Serology + NAT NAT Anti-HBc: 18.3 Anti-HBe: 12.1 Anti-HBs: 7.4 HIV-1 + HBV + HCV: 2.7 HIV-1 + HBV + HCV: 2.4
Wardlaw et al., 2004	HIV-1 HIV-2 HBV HCV	HIV: HCV and HBV	Serology + NAT Serology + NAT + IFA Serology + NAT + IFA + HBV Serology + NAT + IFA + HBV	Serology: 14 Serology + NAT: 19 Serology + NAT + IFA: 18 Serology + NAT + IFA + HBV: 18 NAT Serology: 18 Serology + NAT: 14 Serology + NAT + IFA: 14 Serology + NAT + IFA + HBV: 14
Revere et al., 2005	HBV HCV	HCV	Serology Serology + NAT + IFA	HBV: Serology: 14 Serology + NAT: 19 Serology + NAT + IFA: 18 Serology + NAT + IFA + HBV: 18 NAT: 2.2 HIV-1 + HBV: 15.4 HIV-2 + HBV: 15.2 HIV-1 + HBV: 15.4 HIV-2 + HBV: 15.4
Aubrey et al., 1997	HBV HCV	HCV	Serology + NAT + IFA Serology + NAT + IFA	HIV-1 + HBV + HCV: Serology + NAT + IFA HIV-1 + HBV + HCV: Serology + NAT + IFA NAT: 2.2 HIV-1 + HBV: 15.4 HIV-2 + HBV: 15.2 HIV-1 + HBV: 15.4 HIV-2 + HBV: 15.4
Ernst et al., 2001	HIV-1 HIV-2 HBV HCV	HIV: HCV and HBV	Serology (with NAT) + IFA + HBV Serology + NAT	HIV-1 + HBV + HCV: Serology + NAT + IFA HIV-1 + HBV + HCV: Serology + NAT + IFA NAT: 2.2 HIV-1 + HBV: 15.4 HIV-2 + HBV: 15.2 HIV-1 + HBV: 15.4 HIV-2 + HBV: 15.4
Ludwin et al., 2001	HIV-1 HIV-2 HBV HCV	HCV	Serology Serology + NAT Serology + NAT	NAT HIV-1 + HBV: 15.4 HIV-2 + HBV: 15.2 HIV-1 + HBV: 15.4 HIV-2 + HBV: 15.4
Mehrez et al., 2003	HIV-1 HIV-2 HBV HCV	HIV: HCV and HBV	No testing (hypothetical) Serology Serology + NAT	HIV-1 + HBV + HCV: Serology + NAT + IFA HIV-1 + HBV + HCV: Serology + NAT + IFA NAT: 2.2 HIV-1 + HBV: 15.4 HIV-2 + HBV: 15.2 HIV-1 + HBV: 15.4 HIV-2 + HBV: 15.4
Wardlaw et al., 2007	HIV-1 HIV-2 HBV HCV	HIV: HCV and HBV	No testing (hypothetical) Serology Serology + NAT	HIV-1 + HBV + HCV: Serology + NAT + IFA HIV-1 + HBV + HCV: Serology + NAT + IFA NAT: 2.2 HIV-1 + HBV: 15.4 HIV-2 + HBV: 15.2 HIV-1 + HBV: 15.4 HIV-2 + HBV: 15.4
Guerra et al., 2007	HIV-1 HIV-2 HBV HCV	HIV: HCV and HBV	No testing (hypothetical) HIV-1 + HBV + HCV: Serology + IFA HIV-1 + HBV + HCV: Serology + IFA HIV-1 + HBV + HCV: Serology + IFA	HIV-1 + HBV + HCV: Serology + NAT + IFA HIV-1 + HBV + HCV: Serology + NAT + IFA NAT: 2.2 HIV-1 + HBV: 15.4 HIV-2 + HBV: 15.2 HIV-1 + HBV: 15.4 HIV-2 + HBV: 15.4

• Cost estimate

All costs elements were generally similar among all studies. Some of the medical direct costs were: HIV and Hepatitis treatments, cirrhosis, hepatocellular carcinoma and tests. Those studies that addressed the society perspective^{13,17,26}, also included non-medical costs, such as salaries and loss of productivity (table 5).

Table 5 - Elements for costs evaluation

Study	Costs	Currency/year of costs
Huist et al. 2008.	Direct and indirect medical costs (Screening and Treatments costs due to HIV infection, loss of productivity)	American Dollar/2004
Jackson et al. 2003.	Direct and indirect medical costs (Screening and treatments costs) and loss of productivity	American Dollar/2003
Arturo Pereira, 2003.	Direct medical costs.	Euros/2001
Borkent-Raven et al. 2012.	Direct medical costs (Reagents, disposables, labour, investments and treatments)	Euros/2008
Borkent-Raven et al. 2009	Direct medical costs (Reagents, disposables, labour, investments and treatments)	Euros/2005
Huist et al. 2009	Direct medical costs (Screening and treatments costs)	American Dollar/2006
Marshall et al. 2004.	Direct medical costs (Screening and treatments costs)	American Dollar/2004
Pereira et al. 2006.	Direct medical costs (Screening and treatments costs)	American Dollar/2000
Aulbach et al. 1997.	Direct medical costs (Screening and treatments costs)	American Dollar/1995
Davidson et al. 2011.	Direct and indirect medical costs (Screening and treatments costs) and loss of productivity	American Dollar/2009
Leubner et al. 2001.	Direct medical costs (Screening and treatments costs)	Euros/2001
Madrakovec et al. 2016	Direct medical costs (Screening and treatments costs)	American Dollar/2015
Jatosen et al. 2017	Direct medical costs (Screening and treatments costs)	American Dollar/2017
Caster et al. 2017	Direct medical costs (Screening and treatments costs)	American Dollar/2014

Results of the analyses

Table 6 summarizes the results of the final fourteen articles. Van Huist *et al.*¹³ commented that based on WHO threshold (3 times GDP *per capita*/QALY), only serology tests would be cost-effective.

However, NAT, despite of its higher cost, is more likely to be adopted as other blood related technologies²⁷. Jackson *et al.*¹⁷ mentioned that public's fear of certain agents, political, medical societies and regulators pressure can drive reimbursement decisions, regardless of costs²⁴.

Pereira²² did not consider immunity regarding HBV vaccination, that could reduce even further the cost-effectiveness of HBV ID-NAT. On the other hand, this could be improved if it was considered the migration of HBV chronic carriers or the secondary transmission of infected BR.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

By evaluating, different scenarios, Van Hulst *et al.*¹⁵ mentioned that local conditions of a region strongly determine the outcomes of a mathematical economic model. This study evaluated three inversely proportional examples (Ghana, Thailand and the Netherlands) regarding economic development and HIV, HCV and HBV incidence rate. Ghana showed the highest proportion of young BR (23 years old) versus Thailand and the Netherlands. ID-NAT was not cost-effective in any of the countries studied, but Ghana and Thailand presented the most favourable results due to the youngest BR population and the highest viral transmission risk.

Aubuchon *et al.*¹⁹ commented about the high ICER to incorporate HIV NAT under the health system perspective, what justifies an analysis under the society perspective to evaluate overall costs of the technology and its benefits. However, some studies that followed this pathway, concluded that there was not a satisfactory improvement of its cost-effectiveness^{13,17,26}.

Table 6. Summary of the results presented on each perspective

Vox Sanguinis

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Study	Declared conflict of interest	Sponsor	Outcomes evaluated	Type results presented	Society	Perspective	Health System
Ovchinnikov et al., 2011	Yes	N/A	QALY Effectiveness presented	ICER	US (vs. HbA1c) MP-15: 2.1 (77.4%) MP-15: 2.1 (79.4%) MP-16: 2.09 (80.4%) US (vs. HbA1c) MP-15: 14.9% (7.4%) MP-15: 14.8% (8.4%) MP-15: 14.8% (8.4%) US (vs. HbA1c) MP-15: 6.02 ID-NAT: 4.72	N/D	
Holt et al., 2008	Yes	Independent	QALY	ICER	US (vs. HbA1c) MP-16: 0.21 ID-NAT: 11.87	N/D	
Jackson et al., 2003	No	Independent	QALY	ICER	US (vs. HbA1c) MP-16: 0.21 ID-NAT: 11.87	N/D	
Notkin-Rabin et al., 2012	No	Independent	QALY	ICER	N/D	US (vs. HbA1c) MP-6: 7.14 ID-NAT: 6.58	
Notkin-Rabin et al., 2009	No	Independent	QALY	ICER	N/D	US (vs. HbA1c) MP-6: 6.44 ID-NAT: 6.14	
Holt et al., 2005	Yes	Pharmaceutical Industry	QALY	ICER	N/D	US (vs. HbA1c) The Netherlands ID-NAT vs. HbA1c: 15.06 MP-6 vs. Secretary: 0.54	
Marshall et al., 2004	Yes	Pharmaceutical Industry	QALY Life year gained	ICER	N/D	US (vs. HbA1c) ID-NAT vs. HbA1c: 6.02 MP-6 vs. MP-24: 2.03 MP-24: 1.51	
Arino-Panera, 2004	No	Spanish Ministry of Health	QALY Life year gained Effectiveness presented	ICER	N/D	US (vs. HbA1c) MP-16: 2.02 ID-NAT vs. HbA1c: 9.81 US (vs. HbA1c) ID-NAT vs. HbA1c Current: 10.05 ID-NAT vs. HbA1c improved: 41.94	
Pereira et al., 2000	No	Spanish Ministry of Health	QALY	ICER	N/D	US (vs. HbA1c) ID-NAT vs. HbA1c improved: 24.87	
Louche et al., 2002	No	French Ministry of Health	Life year gained	ICER	N/D	US (vs. HbA1c) MP-16: 2.02 ID-NAT: 1.07, 1.7	
Adushkin et al., 1997	No	N/A	QALY	ICER	N/D	US (vs. HbA1c) NAT: 3.76	
Malyukova et al., 2008	Yes	European Union (Health Framework Programme FP7/2007-2013)	QALY	ICER	N/D	US (vs. HbA1c) NAT: 0.908	
Esteva et al., 2017	No	Affairs of Blood Operators	QALY	ICER	N/D	US (vs. HbA1c) Serology vs. No Screening: 0.017 NAT vs. No Screening: 0.028 NAT vs. Serology vs. No Screening: 0.053 NAT vs. Serology: 0.73	
Custer et al., 2017	Yes	HAT Transfusion-Transmissible Infections Diseases Working Party	QALY	ICER	N/D	US (vs. HbA1c) ID-NAT vs. HbA1c: 0.008 Serology vs. No Screening: Dominant MP-16 vs. Serology: 0.21 ID-NAT vs. MP-16: 0.25 ID-NAT vs. HbA1c: 0.008 The Netherlands Serology vs. No Screening: 0.007 MP-16 vs. Serology: 0.21 ID-NAT vs. MP-16: 1.12	
						US (vs. HbA1c) Serology vs. No Screening: Dominant MP-16 vs. Serology: 0.041 ID-NAT vs. MP-16: 0.061	
						US (vs. HbA1c) Serology vs. No Screening: Dominant MP-16 vs. Serology: 0.016 ID-NAT vs. MP-16: 0.056	
						US (vs. HbA1c) Serology vs. No Screening: 0.004 MP-16 vs. Serology: 1.78 ID-NAT vs. MP-16: 0.19	

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Davidson *et al.*²⁶ mentions that due to the low existing viral transmission risk in Sweden, a more elaborated assessment model with a different outcome would not dramatically change its results.

Other limitations discussed among the studies were: consideration of transmission risk only due to window period, excluding human and technical errors that could be reduced by more automated technologies; Secondary HIV, HBV and HCV transmission; Residual HIV risk; Data extrapolation among countries.

Main parameters altered on the models, as evaluated on table 2, with the highest impact in the results of the HEA were: test costs, BR age, virus epidemiology and medical costs due to the TTI.

By evaluating the NAT efficacy, it was not clear in most studies how the window period had been calculated. These data are directly related to the test specificity, sensitivity and genotypes covered by a NAT, and therefore linked to each NAT method. Any efficacy and effectivity extrapolation from one technology to another, may generated biases in the results of a study. For example, screening with a lower sensitivity NAT can just duplicate serology effectivity and not bringing any additional safety to the blood to be transfused. Including the window period as part of the sensitivity analysis of a HEA may be a possible suggestion, to evaluate how this parameter can impact the ICER of NAT.

All studies, except two^{17,22}, presented clearly the references of the utilities used to calculated the ICUR, when QALY was used as the outcome.

Table 7 - Standard evaluation of the HEA included on this review by using CHEERS as a checklist

	Alkhorayef et al. 2017	Ponka et al. 2016	Wu et al. 2015	de Moraes et al. 2015	de Moraes et al. 2015	de Moraes et al. 2015	Mandall et al. 2015	de Haas et al. 2014	Robert et al. 2013	Wang et al. 2012	Robinson et al. 2011	Robinson et al. 2011	Makris et al. 2010	Jensen et al. 2011	Cohen et al. 2011
Transfusion															
Title	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Abstract	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Introduction															
Background and objectives	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Methods															
Target population and address	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Setting and location	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Study population	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Comparison	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Time horizon	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Discount rate	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Class of health-care costs	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Measurement of effectiveness	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Measurement and relative of economic burden/impact	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Identifying resources and costs	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Gaining, price, utility, and impact	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Class of model	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Assumptions	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Statistical methods	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Results															
Study parameters	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Incremental cost-effectiveness	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Characterizing uncertainty	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Characterizing heterogeneity	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Discussion															
Health system, limitations, generalizability, and current knowledge	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Other															
Source of funding	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Conflicts of interest	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Discussion

In blood transfusion, the recognition of the need for economic evaluations is growing, but we still lack integrated and consistent evaluation techniques²⁸. Several articles have already been published about costs, economic impacts, public policies^{28–30} on new technologies to improve blood safety, but none of them directly assessed the completeness and quality of HEA. Different from clinical studies, meta-analysis for SysR of HEA are hard to perform due to the extensive heterogeneity among the studies. Overarching conclusions for HEA systematic reviews are, then, presented in a narrative synthesis. The benefit of this kind of review is to facilitate a broader understanding of main existing assumptions and limitations already published.

A previous review from 16 years ago¹⁰ focused on HEA of blood safety included NAT, leucoreduction and some other alternatives. However, it did not include LILACS as part of the search, was more broad in scope debating the increasing costs in this health care sector.

This continuous incremental costs in BS is also a consequence of the emergent agents transmitted by transfusions, besides the goal to achieve the “zero risk” for the current pathogens. A strong example is the West Nile Virus (WNV) in the United States, where molecular testing for this virus is mandatory. A study³¹ concluded that in comparison with NAT for HIV and HCV, NAT testing for WNV is more cost-effective. In both HIC and LMIC settings NAT for HIV, HCV, and HBV would be far more likely to be cost-effective if serological assays

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

were not already in use. Part of the relative benefit of WNV NAT compared the NAT for HIV, HCV, and HBV in the US is because there is no serological testing for WNV.

Among the studies included in the review, four different outcomes were estimated (table 6): QALYs (11/18), life year gained (3/18), infection prevented (2/18) and DALYs (2/18).

The perspective performed is a methodological choice¹, however, most HTA agencies demand the payer perspective. As this can directly inform the budget impact and the costs that the system would be responsible about. Other costs as pensions, job loss, special needs, are important aspects of a societal discussion, but in most cases, are not part of a possible technology incorporation within a decision makers' horizon.

Of the fourteen studies, 78% were conducted under the health system/payer perspective and 22%, the society. Notably, no significant differences were found, regardless of the different perspective. So, a broader HEA of NAT, as required in the Netherlands², may not result in a substantial lower ICER, also due to the more advanced age of BR and its lower life expectancy.

Studies evaluated NAT from ID to MP50, making it even harder any comparison among studies as a test cost is inversely, albeit non-linearly, proportional to the size of MP. The larger the MP proposed the less infrastructure needed (reagents, labour, equipments, lab size) to test the same number of donations. But this typically comes at the consequence of reducing sensitivity related to the smaller input volume of each tested sample the larger the MP.

Related to the type of sponsor, we did not find a significant influence among the studies. Even the ones supported by the pharmaceutical companies^{15,27} showed results very close to the independent ones^{13,16,17,20,24,25}. But, 8 out of 14 studies, most of them published before the year of 2009, did not mention clearly their potential conflict of interest.

The findings of this SysR show the extreme care that should be used when expropriating results from another setting. If a study has been conducted in a setting with similar disease epidemiology characteristics and level of human development, aspects of the results may be applicable.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

After evaluating HEA standards we observed that most recommended methods and approaches were included. Even though, all countries included the locations where studies were performed, none indicated relevant aspects of the country system(s) in which the decision(s) need(s) to be made. A second topic, which can be improved is to include the reason why it has been chosen a specific outcome or model. Only one study¹³ mentioned that DALYs were chosen to be in line with other analyses assessing cost-effectiveness of HIV prevention in sub-Saharan Africa.

Due to the fast-changing treatment algorithms, new therapeutic options for HIV and HCV, improvement of HBV vaccine coverage, population aging and reduction on screening tests costs, updates on NAT HEA for these three viruses is continuously needed in order to evaluate its efficacy.

Also, the aggregated and updated information of this review to the year of 2018 can be used by decision makers from LMIC when debating improvements of local BS protocols, NAT incorporation and blood safety as different realities.

Data availability is critical for HEA and it is scarce, specially on the LMIC BS. Even with a web based tool^{16,20} meaningful results may be hard to be obtained. So, it is extremely important to prioritize and generate specific information to be more assertive on decisions making based on local hurdles.

Last, it is high relevant to improve any further the knowledge of HEA among BS community, because of the increasing number of emerging pathogens transmitted by blood transfusion such as WNV, dengue virus, Hepatitis E virus, Chikungunya among others and their associated costs.

References

1. Soárez, P. C. de *et al.* Contributions from the systematic review of economic evaluations: the case of childhood hepatitis A vaccination in Brazil. *Cad. saude publica* **28**, 211–28 (2012).
2. ISPOR. Pharmacoeconomic Guidelines around the world. (2018). Available at: <https://www.ispor.org/PEguidelines/>.
3. Klein, H. G. How safe is blood, really? *Biologicals* **38**, 100–104 (2010).
4. Kurt Roth, W., Schuller, A., Busch, M. P., Reesink, H. W. & Panzer, S.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

- International survey on NAT testing of blood donations: Expanding implementation and yield from 1999 to 2009. *Vox Sang.* **102**, 82–90 (2012).
5. Higgins, J. & Green, S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. (2011). Available at: www.cochrane-handbook.org. (Accessed: 7th August 2016)
 6. Shemilt, I. *et al.* Chapter 15: Incorporating economics evidence. In: Higgins JPT, Green S (editors), Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. (2011). Available at: www.cochrane-handbook.org. (Accessed: 7th August 2016)
 7. Campbell Collaboration. Campbell Collaboration. (2013). Available at: http://www.campbellcollaboration.org/artman2/uploads/1/Campbell_International_Development_Coordinating_Group_Protocol_and_Review_Guidelines_2.0_Final.pdf. (Accessed: 7th August 2016)
 8. Husereau, D. *et al.* Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Eur. J. Heal. Econ.* **14**, 117–22 (2013).
 9. Centre for Reviews and Disseminations. *Systematic Reviews. CRD's guidance for undertaking reviews in health care.* (2009).
 10. Hulst, M. Van *et al.* Pharmaco-economics of blood transfusion safety: review of the available evidence. *Vox Sang.* **83**, 146–155 (2002).
 11. M., van H. *et al.* Health economics of blood transfusion safety - focus on sub-Saharan Africa. *Biologicals* **38**, 53–58 (2010).
 12. Brown, P. *et al.* How to formulate research recommendations. *BMJ* **333**, 804–6 (2006).
 13. van Hulst, M. *et al.* Cost-effectiveness of HIV screening of blood donations in Accra (Ghana). *Value Heal.* **11**, 809–819 (2008).
 14. Mafirakureva, N. *et al.* Cost effectiveness of adding nucleic acid testing to hepatitis B, hepatitis C, and human immunodeficiency virus screening of blood donations in Zimbabwe. *Transfusion* **56**, 3101–3111 (2016).
 15. van Hulst, M. *et al.* Web interface-supported transmission risk assessment and cost-effectiveness analysis of postdonation screening: A global model applied to Ghana, Thailand, and the Netherlands. *Transfusion* **49**, 2729–2742 (2009).
 16. Custer, B., Janssen, M. P., Hubben, G., Vermeulen, M. & van Hulst, M. Development of a web-based application and multicountry analysis framework for assessing interdicted infections and cost-utility of screening donated blood for HIV, HCV and HBV. *Vox Sang.* **112**, 526–534 (2017).
 17. Jackson, B. R. *et al.* The cost-effectiveness of NAT for HIV, HCV, and HBV in whole-blood donations. *Transfusion* **43**, 721–729 (2003).
 18. Marshall, D. & Kleinman, S. Cost-effectiveness of nucleic acid test screening of volunteer blood donations for hepatitis B, hepatitis C and human immunodeficiency virus in the United States. *Vox ...* (2004).
 19. AuBuchon, J. P. *et al.* Cost-effectiveness of expanded human immunodeficiency virus-testing protocols for donated blood. *Transfusion* **37**, 45–51 (1997).
 20. Janssen, M. P. *et al.* An assessment of differences in costs and health benefits of serology and NAT screening of donations for blood transfusion in different Western countries. *Vox Sang.* **112**, 518–525 (2017).
 21. Pereira, A. & Sanz, C. A model of the health and economic impact of posttransfusion hepatitis C: application to cost-effectiveness analysis of further expansion of HCV screening protocols. *Transfusion* **40**, 1182–1191 (2000).
 22. Pereira, A. Health and economic impact of posttransfusion hepatitis B and cost-

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

- effectiveness analysis of expanded HBV testing protocols of blood donors: a study focused on the European Union. *Transfusion* **43**, 192–201 (2003).
23. Loubière, S. *et al.* Including polymerase chain reaction in screening for hepatitis C virus RNA in blood donations is not cost-effective. *Vox Sang.* **80**, 199–204 (2001).
24. Borkent-Raven, B. A. *et al.* Cost-effectiveness of additional hepatitis B virus nucleic acid testing of individual donations or minipools of six donations in the Netherlands. *Transfusion* **49**, 311–319 (2009).
25. Borkent-Raven, B. A., Janssen, M. P., van der Poel, C. L., Bonsel, G. J. & van Hout, B. A. Cost-effectiveness of additional blood screening tests in the Netherlands. *Transfusion* **52**, 478–488 (2012).
26. Davidson, T. *et al.* The cost-effectiveness of introducing nucleic acid testing to test for hepatitis B, hepatitis C, and human immunodeficiency virus among blood donors in Sweden. *Transfusion* **51**, 421–429 (2011).
27. Marshall, D. A. *et al.* Cost-effectiveness of nucleic acid test screening of volunteer blood donations for hepatitis B, hepatitis C and human immunodeficiency virus in the United States. *Vox Sang.* **86**, 28–40 (2004).
28. Custer, B. The cost of blood: Did you pay too much or did you get a good deal? *Transfusion* **50**, 742–744 (2010).
29. Custer, B. Good evidence begets good policy: or so it should be. *Transfusion* **52**, 463–465 (2012).
30. Custer, B. & Janssen, M. P. Health economics and outcomes methods in risk-based decision-making for blood safety. *Transfusion* **55**, 2039–2047 (2015).
31. Custer, B., Busch, M. P. M., Marfin, A. A. & Petersen, L. R. The cost-effectiveness of screening the U.S. blood supply for West Nile virus. *Ann. Intern. Med.* **143**, 486–492 (2005).

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41

Study	Country	Type of Study	Population	Model	Time Horizon	Vox Sanguinis Inputs	Discount Rates			Parameters/Markets/Interventions/Analysis
							Costs	Benefits	Sensitivity Analysis	
Hutchinson (2008)	Ghana	CEA	Society	Static/Markov	Lifetime	3 cohorts prevalence 0.1% 20% prevalence 0.2% 40% prevalence 0.3% Patience 0.7% Discount 0.03% 0.03% 0.03%	3%	3%	Multivariate	Screening costs, HIV incidence, coverage, HIV prevalence, drug costs, etc.
Jackson et al (2011)	USA	CEA	Society	Static/Markov	Lifetime	3 cohorts prevalence 0.1% 20% prevalence 0.2% 40% prevalence 0.3% Patience 0.7% Discount 0.03% 0.03% 0.03%	3%	3%	Multivariate	Screening costs, HIV incidence, coverage, HIV prevalence, drug costs, etc.
Ponera (2008)	Kenya Community	CEA	Health System	Static/Markov	Lifetime	3 cohorts prevalence 0.1% 20% prevalence 0.2% 40% prevalence 0.3% Patience 0.7% Discount 0.03% 0.03% 0.03%	3%	3%	Multivariate	Screening costs, HIV incidence, coverage, HIV prevalence, drug costs, etc.
Birkens-Raver (2012)	France Decisional	CEA	Health System	Static/Markov	Lifetime	100	4%	2%	Multivariate	Treatment costs, HIV incidence, etc.
Birkens-Raver (2009)	France Netherlands	CEA	Health System	Static/Markov	Lifetime	100	4%	2%	Multivariate	Treatment costs, HIV incidence, etc.
Huisman (2009)	Ghana, Thailand and The Netherlands	CEA	Health System	Static/Markov	Lifetime	10000	3%	2%	Multivariate	Treatment costs, HIV incidence, etc.
Murakami et al (2011)	USA	CEA	Health System	Static/Markov	Lifetime	3 cohorts prevalence 0.1% 20% prevalence 0.2% 40% prevalence 0.3% Patience 0.7% Discount 0.03% 0.03% 0.03%	3%	3%	Multivariate	Discount rates, recipient ages, number of products, duration, etc.
Ponera et al (2009)	Kenya	CEA	Health System	Static/Markov	Lifetime	1000000	3%	2%	Multivariate	Discount rates, recipient ages, etc.
Aluoch et al (2010)	USA	CEA	Health System	Static/Markov	Lifetime	N/A	3%	3%	Univariate	Screening costs, window period, etc.
Edvardsson (2011)	Sweden	CEA	Health System	Static/Markov	Lifetime	3 cohorts prevalence 0.1% 20% prevalence 0.2% 40% prevalence 0.3% Patience 0.7% Discount 0.03% 0.03% 0.03%	3%	3%	Univariate	NAT costs, number of products, etc.
Loebenstein et al (2011)	France	CEA	Health System	Static/Markov	Lifetime	N/A	3%	N/A	Univariate	Additional costs, etc.
Muthurangu et al (2012)	Kenya Kenya Kenya	CEA	Health System	Static/Markov	Lifetime	3 cohorts prevalence 0.1% 20% prevalence 0.2% 40% prevalence 0.3% Patience 0.7% Discount 0.03% 0.03% 0.03%	3%	3%	Probabilistic	Screening costs, treatment costs, etc.
Jansen et al (2017)	France, The Netherlands, UK and the United States of America	CEA	Health System	Static/Markov	Lifetime	1 cohort	3%	3%	Univariate	Prevalence and incidence, etc.
Loebenstein et al (2017)	Netherlands, South Africa, Thailand and USA	CEA	Health System	Static/Markov	Lifetime	1 cohort	3%	3%	Univariate	Prevalence and incidence, etc.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41

Study	Country	Type of Study	Population	Model	Time Horizon	Vox Sanguinis Inputs	Discount Rates	Sensitivity Analysis	Parameters/Markets/Interventions/Analysis	
Hutchinson (2008)	Ghana	CEA	Society	Static/Markov	Lifetime	3 cohorts prevalence 0.1% 20% prevalence 0.2% 40% prevalence 0.3% Patience 0.7% Discount 0.03% 0.03% 0.03%	3%	3%	Multivariate	Screening costs, HIV incidence, coverage, HIV prevalence, drug costs, etc.
Jackson et al (2011)	USA	CEA	Society	Static/Markov	Lifetime	3 cohorts prevalence 0.1% 20% prevalence 0.2% 40% prevalence 0.3% Patience 0.7% Discount 0.03% 0.03% 0.03%	3%	3%	Multivariate	Screening costs, HIV incidence, coverage, HIV prevalence, drug costs, etc.
Ponera (2008)	Kenya Community	CEA	Health System	Static/Markov	Lifetime	3 cohorts prevalence 0.1% 20% prevalence 0.2% 40% prevalence 0.3% Patience 0.7% Discount 0.03% 0.03% 0.03%	3%	3%	Multivariate	Screening costs, HIV incidence, coverage, HIV prevalence, drug costs, etc.
Birkens-Raver (2012)	France Decisional	CEA	Health System	Static/Markov	Lifetime	100	4%	2%	Multivariate	Treatment costs, HIV incidence, etc.
Birkens-Raver (2009)	France Netherlands	CEA	Health System	Static/Markov	Lifetime	100	4%	2%	Multivariate	Treatment costs, HIV incidence, etc.
Huisman (2009)	Ghana, Thailand and The Netherlands	CEA	Health System	Static/Markov	Lifetime	10000	3%	2%	Multivariate	Treatment costs, HIV incidence, etc.
Murakami et al (2011)	USA	CEA	Health System	Static/Markov	Lifetime	3 cohorts prevalence 0.1% 20% prevalence 0.2% 40% prevalence 0.3% Patience 0.7% Discount 0.03% 0.03% 0.03%	3%	3%	Multivariate	Discount rates, recipient ages, number of products, duration, etc.
Ponera et al (2009)	Kenya	CEA	Health System	Static/Markov	Lifetime	1000000	3%	2%	Multivariate	Discount rates, recipient ages, etc.
Aluoch et al (2010)	USA	CEA	Health System	Static/Markov	Lifetime	N/A	3%	3%	Univariate	Screening costs, window period, etc.
Edvardsson (2011)	Sweden	CEA	Health System	Static/Markov	Lifetime	3 cohorts prevalence 0.1% 20% prevalence 0.2% 40% prevalence 0.3% Patience 0.7% Discount 0.03% 0.03% 0.03%	3%	3%	Univariate	NAT costs, number of products, etc.
Loebenstein et al (2011)	France	CEA	Health System	Static/Markov	Lifetime	N/A	3%	N/A	Univariate	Additional costs, etc.
Muthurangu et al (2012)	Kenya Kenya Kenya	CEA	Health System	Static/Markov	Lifetime	3 cohorts prevalence 0.1% 20% prevalence 0.2% 40% prevalence 0.3% Patience 0.7% Discount 0.03% 0.03% 0.03%	3%	3%	Probabilistic	Screening costs, treatment costs, etc.
Jansen et al (2017)	France, The Netherlands, UK and the United States of America	CEA	Health System	Static/Markov	Lifetime	1 cohort	3%	3%	Univariate	Prevalence and incidence, etc.
Loebenstein et al (2017)	Netherlands, South Africa, Thailand and USA	CEA	Health System	Static/Markov	Lifetime	1 cohort	3%	3%	Univariate	Prevalence and incidence, etc.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41

Vox Sanguinis

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41

Study	Costs	Currency/Year/Ref costs
Hulst et al., 2008.	Direct and indirect medical costs (Screening and treatments costs) due to HIV infection (loss of productivity)	American Dollar/2004
Jackson et al., 2003.	Direct and indirect medical costs (Screening and treatments costs) and loss of productivity	American Dollar/2003
Pereira, 2003	Direct medical costs	Euros/2001
Borkent-Raven et al., 2012.	Direct medical costs (Reagents, disposables, labour, investments and treatments)	Euros/2008
Borkent-Raven et al., 2009	Direct medical costs (Reagents, disposables, labour, investments and treatments)	Euros/2005
Hulst et al., 2009	Direct medical costs (Screening and treatments costs)	American Dollar/2006
Marshall et al., 2004.	Direct medical costs (Screening and treatments costs)	American Dollar/2004
Pereira et al., 2000.	Direct medical costs (Screening and treatments costs)	American Dollar/2000
Aubuchon et al., 1997.	Direct medical costs (Screening and treatments costs)	American Dollar/1995
Davidson et al., 2011.	Direct and indirect medical costs (Screening and treatments costs) and loss of productivity	American Dollar/2009
Loubiere et al., 2001.	Direct medical costs (Screening and treatments costs)	Euros/2001
Mafirakureva et al., 2016	Direct medical costs (Screening and treatments costs)	American Dollar/2015
Janssen et al., 2017	Direct medical costs (Screening and treatments costs)	American Dollar/2017
Custer et al., 2017	Direct medical costs (Screening and treatments costs)	American Dollar/2014

APÊNDICE F – Outros Valores incorporados no modelo econômico, *utilities*, probabilidade de transição entre os diferentes estados de saúde, utilizados na AES.

Parâmetros	Valores
Correction factor for HBsAg+ incidence (HBsAg can be cleared before the follow up donation. Therefore the incidence of HBsAg positivity is multiplied by a correction factor.)	3,0
HIV Ab (janela imunológica em dias)	20,30
HBsAg (janela imunológica em dias)	38,30
HBsAg (late stage) (janela imunológica em dias)	24,00
HCV Ab (janela imunológica em dias)	58,30
HIV Combo (Ab,p24) (janela imunológica em dias)	15,00
HCV Combo (Ab,Ag) (janela imunológica em dias)	12,50
HIV ID-NAT, Ab (janela imunológica em dias)	5,60
HBV ID-NAT, HBsAg (janela imunológica em dias)	20,60
HBV ID-NAT, HBsAg (late stage) (janela imunológica em dias)	12,90
HCV ID-NAT, Ab (janela imunológica em dias)	4,90
HIV MP6, Ab (janela imunológica em dias)	10,47
HBV MP6, HBsAg	31,77
HCV MP6	9,32
HBV MP6, HBsAg (Late stage)	14,40
% of patients with fulminant hepatitis B [HBV model]	0,0100
Disability weight for AIDS	0,5050
Disability weight for HIV	0,1360
Disability weight for HIV WHO clinical stages 1 and 2	0,1230
Disutility weight for ascites [HCV model]	0,2500
Disutility weight for chronic hepatitis B	0,0500
Disutility weight for cirrhosis [HCV model]	0,1800
Disutility weight for compensated cirrhosis [HBV model]	0,1900
Disutility weight for decompensated cirrhosis [HBV model]	0,4900
Disutility weight for hepatic encephalopathy [HCV model]	0,4700
Disutility weight for hepatocellular carcinoma (HCC) [HCV model]	0,4500
Disutility weight for mild chronic hepatitis [HCV model]	0,0200
Disutility weight for moderate chronic hepatitis [HCV model]	0,0800
Disutility weight for patients in remission [HBV + HCV model]	0,0500
Disutility weight for patients with a liver transplant [HBV + HCV model]	0,1400
Disutility weight for refractory ascites [HCV model]	0,4800
Disutility weight for variceal bleeding [HCV model]	0,4500
Health utility for AIDS	0,4950
Health utility for ascites [HCV model]	0,7500
Health utility for chronic hepatitis B	0,9500
Health utility for cirrhosis [HCV model]	0,8200
Health utility for compensated cirrhosis [HBV model]	0,8100
Health utility for decompensated cirrhosis [HBV model]	0,5100

continua

APÊNDICE F – Outros Valores incorporados no modelo econômico, *utilities*, probabilidade de transição entre os diferentes estados de saúde, utilizados na AES.

Parâmetros	Valores
Health utility for hepatic encephalopathy [HCV model]	0,5300
Health utility for hepatocellular carcinoma [HCV model]	0,5500
Health utility for HIV	0,8640
Health utility for HIV WHO clinical stage 1 and 2	0,8770
Health utility for mild chronic hepatitis [HCV model]	0,9800
Health utility for moderate chronic hepatitis [HCV model]	0,9200
Health utility for patients in remission [HBV + HCV model]	0,9500
Health utility for patients with a liver transplantation [HBV + HCV model]	0,8600
Health utility for variceal bleeding [HCV model]	0,5200
Progression to chronic hepatitis B, transfusion recipients <2 years of age (in %) (not used) [HBV model]	0,5500
Progression to chronic hepatitis B, transfusion recipients ≥ 2 and <12 years of age (in %) (not used) [HBV model]	0,6514
The duration of HIV WHO clinical stages 1 and 2 in years.	0,1357
The extension of HIV WHO clinical stage 3 by ART in years.	5,0000
Transition probability Ascites → Death [HCV model]	12,0000
Transition probability Ascites → Liver transplant, first year [HBV + HCV model]	0,1100
Transition probability Ascites → Refractory ascites [HCV model]	0,0275
Transition probability Chronic hepatitis B → Compensated cirrhosis [HBV model]	0,0670
Transition probability Chronic hepatitis B → Hepatocellular carcinoma [HBV model]	0,3464
Transition probability Chronic hepatitis B → Remission [HBV model]	0,0040
Transition probability Cirrhosis → Hepatic encephalopathy, first year [HCV model]	0,0900
Transition probability Cirrhosis → Variceal bleeding, first year [HCV model]	0,0040
Transition probability Cirrhosis → Ascites [HCV model]	0,0110
Transition probability Cirrhosis → Hepatocellular carcinoma [HCC] [HCV model]	0,0250
Transition probability Compensated cirrhosis → Death [HBV model]	0,0150
Transition probability Compensated cirrhosis → Decompensated cirrhosis [HBV model]	0,0510
Transition probability Compensated cirrhosis → Hepatocellular carcinoma [HCC] [HBV model]	0,0400
Transition probability Decompensated cirrhosis → Death [HBV model]	0,0300
Transition probability Decompensated cirrhosis → Hepatocellular carcinoma [HCC] [HBV model]	0,1000
Transition probability Hepatic encephalopathy, first year → Death [HCV model]	0,0250
Transition probability Hepatic encephalopathy, first year → Hepatic encephalopathy, second and following years [HCV model]	0,4000
Transition probability Hepatic encephalopathy, second and following years → Death [HCV model]	0,5725
Transition probability Hepatic encephalopathy, second and following years → Liver transplant, first year [HCV model]	0,0275
Transition probability Hepatic encephalopathy, second and following years → Death [HCV model]	0,4000
Transition probability Hepatic encephalopathy, second and following years → Liver transplant, first year [HCV model]	0,0275
Transition probability Hepatocellular carcinoma [HCC] → Death [HCV model]	0,8000
Transition probability Liver transplant, first year → Death [HBV + HCV model]	0,0690
Transition probability Liver transplant, first year → Liver transplant, second and following years [HBV + HCV model]	0,7900
Transition probability Liver transplant, second and following years → Death [HBV + HCV model]	0,0570
Transition probability Mild chronic hepatitis → Moderate chronic hepatitis [HCV model]	0,1160
Transition probability Mild chronic hepatitis → Remission [HCV model]	0,0020
Transition probability Moderate chronic hepatitis → Cirrhosis [HCV model]	0,2630
Transition probability Moderate chronic hepatitis → Hepatocellular carcinoma [HCC] [HCV model]	0,0010
Transition probability Refractory ascites → Death [HCV model]	0,3300
Transition probability Refractory ascites → Liver transplant, first year [HCV model]	0,0275
Transition probability Variceal bleeding, first year → Death [HCV model]	0,3925
Transition probability Variceal bleeding, first year → Liver transplant, first year [HCV model]	0,0275
Transition probability Variceal bleeding, first year → Variceal bleeding, second and following years [HCV model]	0,5800
Transition probability Variceal bleeding, second and following years → Death [HCV model]	0,3100
Transition probability Variceal bleeding, second and following years → Liver transplant, first year [HCV model]	0,0275

conclusão