

Análise de Sobrevivência para o Período entre as Últimas Doações em Doador de Retorno Inapto Sorológico para HIV, HTLV e Hepatites B e C

Gislene Araujo Pereira¹-ICSA, UNIFAL-MG ; Letícia Lima Milani - ICSA, UNIFAL-MG ;
Mário Javier Ferrua Vivanco- DEX, UFLA; Gilberto de Araujo Pereira - DEESC, UFTM;
Hélio de Moraes-Souza - DCM, UFTM; Fábio Antônio de Andrade - DCM, UFTM

Resumo

Este trabalho tem por objetivo analisar o período entre as últimas doações em doador de retorno inapto sorológico para HIV, HTLV e Hepatites B e C, e com base neste período, determinar o risco estimado da janela imunológica, e também ajustar um modelo de regressão paramétrico, onde covariáveis são consideradas.

A determinação do risco estimado da janela imunológica é feita por meio dos modelos probabilísticos de sobrevivência, já o ajuste do modelo, considerando covariáveis, é feito por meio dos modelos de tempo de vida acelerado (AFT).

Palavras Chaves: Janela imunológica, Modelos probabilísticos, Modelos de tempo de vida acelerado.
Agradecimento: Ao órgão de Fomento FAPEMIG.

1 Introdução

O processo transfusional científico tem uma história de pouco mais de um século, sendo reconhecidas classicamente como ponto de partida a descoberta e a descrição do sistema ABO por Landsteiner em 1901. Ao longo de sua história, importantes marcos foram decisivos no sentido de se modificar conceitos até chegarmos a um complexo e sofisticado processo que incorpora conhecimentos clínico-epidemiológicos e laboratoriais (JUNQUEIRA, 1979).

A identificação da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (AIDS), do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) e suas marcantes conseqüências, contribuíram decisivamente para mudanças na hemoterapia, procedendo-se à revisão completa dos critérios e das indicações para o uso racional de sangue e de hemocomponentes (DODD, 1985).

Diante desse quadro e da relevância desses serviços, o Ministério da Saúde do Brasil, a exemplo da maioria dos países desenvolvidos, estabeleceu por meio da Lei n° 7.649 em 1988 medidas vigorosas no sentido de oferecer maior segurança aos doadores e receptores de sangue e hemoderivados, tornando obrigatório o cadastramento dos doadores de sangue, bem como a realização de exames laboratoriais no sangue coletado para as seguintes enfermidades: hepatite B, sífilis, doença de Chagas, AIDS e malária para zonas endêmicas e em 1993, estabeleceu pela Portaria n° 1.376 a obrigatoriedade da realização do teste de triagem para hepatite C, por meio da detecção do anticorpo anti-HCV. Atualmente os serviços de hemoterapia no Brasil são regidos pela Resolução n° 153 de 2004 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), que determina o Regulamento Técnico para os procedimentos hemoterápicos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1988, 1993; ANVISA, 2004).

No Brasil, a Portaria n° 262 em 2002 tornou obrigatória a inclusão de técnicas de detecção de ácidos nucléicos (nucleic acid test -NAT) na rotina da triagem sorológica para o HIV e para o vírus da hepatite C (HCV), nos hemocentros coordenadores, para análise de todas as amostras de sangue de doadores do País.

Devido à impossibilidade de implantação simultânea e imediata em todos os estados e a dificuldade de organizar o recolhimento de amostras e liberação dos resultados dos exames, além do alto custo da implantação dessa metodologia, a Portaria foi revogada, recomendando a inclusão gradativa dos testes nos serviços de hemoterapia, tornando facultativa a realização de testes confirmatórios. Entretanto, são responsabilidades dos hemocentros a convocação e orientação de doadores inaptos sorológicos, encaminhando-os em seguida a serviços assistenciais para confirmação do diagnóstico e orientação terapêutica (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002; COSTE et al, 2005).

¹Instituto de Ciências Sociais Aplicada-Universidade Federal de Alfenas-MG,gislene.pereira@unifal.edu.br

Pelo fato de que os testes utilizados na triagem sorológica na Fundação HEMOMINAS/HRU, como na grande maioria dos hemocentros do país, basear-se na detecção de anticorpos, não sendo possível até o momento realizar o teste NAT, o doador infectado que estivesse em período de janela imunológica poderia apresentar um teste falso-negativo nesta triagem.

Portanto, acredita-se ser de suma importância analisar o período entre as últimas doações de doadores de retorno no HRU com soroconversão para as doenças transmissíveis pelo sangue como HIV, HTLV e hepatites B e C, pois dependendo da doença, a janela imunológica pode chegar a 180 dias, havendo o risco do doador estar infectado e no período de janela imunológica na doação precedente à da viragem sorológica. Deste modo, os testes de triagem sorológica disponíveis não seriam capazes de detectar a infecção, levando ao risco de contaminação do receptor do hemoderivado. Assim, sendo, utilizando a metodologia de Análise de Sobrevivência, tem-se como objetivo a análise do período entre a doação com testes reagentes e a última doação com testes sorológicos negativos e com base no período de tempo entre estas duas doações, determinar o risco estimado de janela imunológica, e também ajustar um modelo de regressão paramétrico para dados de sobrevivência, onde covariáveis são consideradas.

2 Referencial Teórico

2.1 Modelos Probabilísticos

Existe uma série de modelos probabilísticos que podem ser utilizados em análise de sobrevivência, sendo que alguns deles ocupam uma posição de destaque por sua comprovada adequação a várias situações práticas.

As expressões das estimativas das funções de sobrevivência para os modelos exponencial, Weibull, log-normal e log-logística são apresentadas a seguir:

$$\hat{S}(t)_E = \exp\left\{-\frac{t}{\alpha}\right\}; \quad \hat{S}(t)_W = \exp\left\{-\left(\frac{t}{\alpha}\right)^r\right\}; \quad \hat{S}(t)_{LN} = \Phi\left(\frac{-\log(t)+\mu}{\sigma}\right); \quad \hat{S}(t)_{LL} = \frac{1}{1+\exp\left\{\frac{\log(t)-\mu}{\sigma}\right\}};$$

2.2 Modelo de Tempo de Vida acelerado

Estudos na área médica envolvem covariáveis que podem estar relacionadas com o tempo de sobrevivência. Certamente, essas covariáveis devem ser incluídas a análise estatística dos dados. Uma forma eficiente de acomodar o efeito das covariáveis é utilizar um modelo de regressão apropriado. Em análise de sobrevivência, existem duas classes de modelos propostas na literatura: os modelos paramétricos e os semiparamétricos. Os modelos paramétricos também denominados modelos de tempo de vida acelerado (AFT), são mais eficientes, porém menos flexíveis do que os modelos semiparamétricos (Colosimo e Giolo, 2006), são dados pela seguinte expressão:

$$\text{Log}T_i = \beta_0 + \beta_1 X_{i1} + \beta_2 X_{i2} + \dots + \beta_k X_{ik} + \sigma \epsilon_i \quad (1)$$

para $i = 1, 2, \dots, n$, em que, T_i é o i -ésimo tempo até a ocorrência do evento correspondente à variável dependente, $\beta_0, \beta_1, \dots, \beta_k$ e σ são os parâmetros desconhecidos, X_{ik} é a i -ésima observação correspondente à k -ésima variável independente e ϵ_i é o erro aleatório.

Na literatura existem diversas propostas para avaliar a adequabilidade destes modelos, como por exemplo: o estudo da adequabilidade a partir do modelo Gama Generalizado e a partir dos gráficos de diagnósticos, isto é, por meio da análise de resíduos (Alisson, 1995). Collett(1994), sugere que se faça uso dos Resíduos Generalizados de Cox-Snell.

3 Resultados

Estudou-se a população de todos os doadores de retorno com sorologia positiva ou indeterminada para HIV, hepatites B, hepatite C ou HTLV, na triagem sorológica do Hemocentro Regional de Uberaba - Fundação Hemominas, em Uberaba/MG, do ano de 1992 a dezembro de 2008.

Foi feito um levantamento do perfil sorológico de cada doador nos arquivos do Hemocentro Regional de Uberaba, coletando informações como: Idade, Sexo (0-Feminino ;1-Masculino), Raça (0-Branca;1-Não Branca), Estado Civil (0-Não Casado;1-Casado), Doença (1-Hepatite B;2-Hepatite C;3-HIV;4-HTLV(lupus)), Número de Doações, Tempo de Doação (período entre a primeira e última doação), Frequência de Doações

(Número de doações/Tempo de Doação), Tipo de Doador (0-Eventual (menos de 3 doações);1-Fidelizado (mais de 3 doações)), Tempo (período entre as duas últimas doações:a doação com teste reagente e a última doação em que os testes sorológicos foram negativos), Resultado do Teste (0-indeterminado;1-positivo).

3.1 Modelos Probabilísticos

Aplica-se aqui os modelos probabilísticos, para determinar o risco estimado de janela imunológica, que segundo o Ministério da Saúde (2005), com a utilização dos testes sorológicos, o período de janela imunologica para o HIV é de 14 a 56 dias, para hepatite B de 30 a 60 dias, para hepatite C varia de 33 a 129 dias (Elisa 2º geração) e 49 a 70 dias (Elisa 3º geração), conforme o teste realizado. Já para o HTLV, a janela imunológica é de 36 a 72 dias (LOPES, 2008).

As expressões das estimativas das funções de sobrevivência para os modelos exponencial, Weibull, Log-Normal e Log-Logístico são, respectivamente:

$$S(\hat{t})_E = \exp\left\{-\frac{t}{426,11}\right\}; S(\hat{t})_W = \exp\left\{-\left(\frac{t}{24,65}\right)^{,99}\right\}; S(\hat{t})_{LN} = \Phi\left(\frac{-\log(t)+,58}{,52}\right); S(\hat{t})_{LL} = \frac{1}{1+\exp\left(\frac{-\log(t)+,52}{,52}\right)};$$

Os valores que aparecem nas expressões apresentadas acima são as estimativas de máxima verossimilhança dos parâmetros de cada um dos modelos .

Para a escolha de um dos modelos, utilizou-se o método gráfico, constuindo-se os gráficos das estimativas das sobrevivências obtidas pelo método de Kaplan-Meier versus as estimativas das sobrevivências obtidas a partir dos modelos exponencial, Weibull, Log-Normal e Log-Logístico.

A partir dos gráficos apresentados na Figura 1, é possível observar que os modelos exponencial e Weibull parecem não serem adequados para esses dados, pois as curvas se apresentam um pouco afastada da reta $y = x$. Por outro lado, os modelos Log-Normal e Log-Logístico acompanham mais de perto a reta $y = x$, indicando que possivelmente estes modelos serão adequados para os dados sob estudo.

Na Tabela 1, têm-se os seguintes valores estimados para as funções de sobrevivência dos modelos Log-Normal e Log-Logístico, nos tempos de interesse.

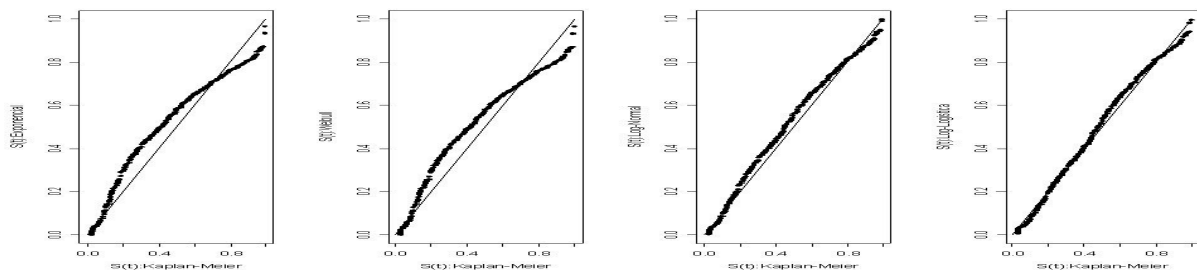


Figura 1: Sobrevivência estimadas por Kaplan-Meier versus as Sobrevivências estimadas pelos modelos exponencial, Weibull, Log-Normal e Log-Logístico.

Tabela 1-Estimativas obtidas para as funções de sobrevivência dos modelos Log-Normal e Log-Logístico.

$S(t) = P(T > t)$	Modelo	
	Log-Normal	Log-Logístico
14	0,9992413	0,9959106
30	0,9905806	0,9827076
58	0,9492008	0,9416572
59	0,9472443	0,939838
60	0,945263	0,9379976
70	0,9242396	0,9185079
129	0,7806405	0,778167

Com o auxílio da Tabela 1, observa-se que a probabilidade do período entre a doação com testes reagentes e a última doação com testes sorológicos negativos estar na janela imunologica é:

P(tempo estar na janela imunologica)	Modelo		Doença
	Log-Normal	Log-Logístico	
$P(14 < T < 56) =$	0,008661	0,013203	HIV
$P(30 < T < 60) =$	0,045318	0,04471	HEPATITE B (HBC)
$P(33 < T < 129) =$	0,20994	0,204541	HEPATITE C (HCV)
$P(36 < T < 72) =$	0,066341	0,0642	HTLV

Assim, nota-se que, aproximadamente, o risco estimado da janela imunológica para HIV, Hepatite B, Hepatite C e HTLV são respectivamente 1%, 4%, 20%, 6%.

3.2 Modelo de Tempo de Vida acelerado

Esta Seção trata o ajuste do modelo, considerando covariáveis, por meio dos modelos de tempo de vida acelerado (AFT), onde as covariáveis estudadas estão descritas na Tabela 2.

Tabela 2- Descrição das covariáveis utilizadas no estudo para os dados de doações com testes reagentes.

Código	Covariável	Categoria
V1	Idade	
V2	Sexo	0-Feminino;1-Masculino
V3	Raça	0-Branca;1-Não Branca
V4	Estado Civil	0-Não Casado;1-Casado
V5	Doença	1-Hepatite B;2-Hepatite C; 3-HIV;4-HTLV (lupus)
V6	Número de Doações	
V7	Tempo de Doação (período entre a primeira e última doação)	
V8	Frequência de Doações (Número de doações/Tempo de Doação)	
V9	Doador	0-Eventual (menos de 3 doações); 1-Fidelizado (mais de 3 doações)
V10	Resultado do teste	0-indeterminado;1-positivo

Tem-se dez covariáveis potencialmente importantes para descrever o comportamento do período de tempo entre a doação com testes reagentes e a última doação com testes sorológicos negativos. Foi executado um processo de seleção de covariáveis para verificar quais covariáveis são estatisticamente significativas, e o modelo final considerado foi $V3 + V8 + V9 + V8 * V9 + V5$.

No processo de seleção de covariáveis, tem-se que a covariável V5 (Doença) foi estatisticamente não significativa, mas como neste caso esta é de grande relevância para o estudo de doações com testes reagentes, decidiu por mantê-la no modelo, mesmo com evidência de sua não significância estatística.

A partir dos resíduos de Cox-Snell foi possível concluir que o modelo de regressão Log-Logístico é o mais adequado para ajustar os períodos de tempo entre a doação com testes reagentes e a última doação com testes sorológicos negativos. Desse modo, todas as análises seguintes são baseadas neste modelo.

As estimativas dos parâmetros do modelo de regressão Log-Logístico encontram-se na Tabela 3. Os coeficientes estimados estão expressos na escala logarítmica dos tempos, isto é, para $Y = \log(T) = x'\beta + \sigma v$.

Tabela 3-Estimativas dos parâmetros do modelo de regressão log-logístico ajustado aos dados de doações com testes reagentes.

Covariável	Estimativa	Erro-Padrão	Valor-p
Constante	507.021	0.142424	1.43e-277
V3:Raça	0.17648	0.065271	6.85e-03
V8:Feq.Doação	0.00259	0.000230	3.34e-29
V9:Doador	-0.75668	0.146318	2.32e-07
V5:Doença	-0.01449	0.037377	6.98e-01
V8*V9	0.00449	0.000894	4.98e-07
Log(Parâmetro de Forma)	-0.99533	0.040850	3.98e-131

3.2.1 Interpretação dos coeficientes estimados

A interpretação dos coeficientes estimados do modelo não é simples, pois a escala da resposta foi transformada para a logarítmica.

Para fazer esta interpretação fixa-se todas as covariáveis menos a covariável de interesse, ou seja:

$$\log(\hat{T}) = k + \hat{\beta}_{interesse}x_{interesse}$$
$$\Rightarrow \hat{T} = k_1 \exp\left\{\hat{\beta}_{interesse}x_{interesse}\right\}$$

Considerando os diversos valores que as covariáveis de interesse podem assumir têm-se as seguintes interpretações:

1-Covariável V3-Raça (0-Branca;1-Não Branca): O período de tempo entre a doação com testes reagentes e a última doação com testes sorológicos negativos é 19,30% maior para os indivíduos da raça Não Branca do que para os indivíduos da raça Branca.

2-Covariável V8-Frequência de Doações: O período de tempo entre a doação com testes reagentes e a última doação com testes sorológicos negativos é 0,26% maior conforme aumenta a Frequência de Doações.

3-Covariável V9-Doador: O período de tempo entre a doação com testes reagentes e a última doação com testes sorológicos negativos é 53,07% menor para Doadores Fidelizados do que para os Doadores eventuais.

4-Covariável V5-Doença:

- O período de tempo entre a doação com testes reagentes e a última doação com testes sorológicos negativos é 1,44% menor para indivíduos com Hepatite C do que para os indivíduos com Hepatite B;
- O período de tempo entre a doação com testes reagentes e a última doação com testes sorológicos negativos é 2,86% menor para os indivíduos com HIV do que para os indivíduos com Hepatite B;
- O período de tempo entre a doação com testes reagentes e a última doação com testes sorológicos negativos é 4,25% menor para os indivíduos com HTLV do que para os indivíduos com Hepatite B;
- O período de tempo entre a doação com testes reagentes e a última doação com testes sorológicos negativos é 1,44% menor para indivíduos com HIV do que para os indivíduos com Hepatite C;
- O período de tempo entre a doação com testes reagentes e a última doação com testes sorológicos negativos é 2,86% menor para os indivíduos com HTLV do que para os indivíduos com Hepatite C;
- O período de tempo entre a doação com testes reagentes e a última doação com testes sorológicos negativos é 1,44% menor para indivíduos com HTLV do que para os indivíduos com HIV;

5- Interação entre as Covariáveis V8 e V9: Se o Doador for Fidelizado o período de tempo entre a doação com testes reagentes e a última doação com testes sorológicos negativos é 0,26% maior conforme aumenta a Frequência de Doações.

4 Considerações Finais

Na análise dos modelos probabilísticos, nota-se que os riscos estimados de janela imunológica para HIV, Hepatite B, Hepatite C e HTLV tanto para o modelo Log-Normal e Log-Logístico foram bem próximos. Percebe-se que o risco estimado de janela imunológica para Hepatite C se destaca dos demais, indicando assim que esta deve merecer uma atenção especial dos hemocentros Brasileiros.

Já na análise do modelo AFT, a covariável que mais se destacou, foi a V9 - Doador:0-Eventual (menos de 3 doações), 1-Fidelizado (mais de 3 doações), indicando que o período de tempo entre a doação com testes reagentes e a última doação com testes sorológicos negativos é 53,07% menor para Doadores Fidelizados do que para os Doadores eventuais, ou seja, os hemocentros Brasileiros devem ter uma preocupação maior com os doadores eventuais.

5 Referencial Bibliográfico

BANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Relatório da produção hemoterápica do estado de Minas Gerais de 2000 a 2002. Disponível em:

<< <http://www.anvisa.gov.br/sangue/hemoterapia/relatoriosproducao/resumoMG.ppt> >> Acesso em 05/03/2006.

ALLISON,P.D. Survival Analysis Using the SAS System A Practical Guide. SAS Publishing,1995.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução-RDC nº 153, de 14 de junho de 2004. Determina o Regulamento Técnico para os procedimentos hemoterápicos, incluindo a coleta, o processamento, a testagem, o armazenamento, o transporte, o controle de qualidade e o uso humano de sangue, e seus componentes, obtidos do sangue venoso, do cordão umbilical, da placenta e da medula óssea. Publicada no Diário Oficial da União de 24 de junho de 2004.

BRANDAO, A.B.; FUCHS, S.C. Risk factors for hepatitis C virus infection among blood donors in southern Brazil: a case-control study. BMC Gastroenterol. v. 2, p. 18, 2002.

BRASIL. Lei nº 7.649, de 25 de janeiro de 1988, regulamentada pelo Decreto nº 95721, de 11 de fevereiro de 1988. Estabelece a obrigatoriedade do cadastramento dos doadores de sangue bem como a realização de exames laboratoriais no sangue coletado, visando a prevenir a propagação de doenças. Publicados no Diário Oficial da União de 27 de janeiro de 1988 e 12 de fevereiro de 1988.

COLLETT,D. Modelling survival data medical research. London: Chapman and Hall, 1994, 347 p.

COLOSIMO,E.A.;GIOLO,S.R. Análise de Sobrevivência aplicada. Editora Edgard Blucher. São Paulo, 2006.

COSTE J, REESINK HW, ENGELFRIET CP, LAPERCHE S, BROWN S, BUSCH MP, et al. Implementation of donor screening for infectious agents transmitted by blood by nucleic acid technology: update to 2003. Vox Sang. v. 88(4), p. 289-303, 2005.

DODD, R.Y.; STRAMER, S.L. Indeterminate results in blood donor testing: what you don't know can hurt you. Transfus Med Rev. v. 14, p. 151-60, 2000.

GARCIA, F.B.; GOMIDE, G.P.M.; PEREIRA, G.A.; SOUZA, H.M. Importância dos testes sorológicos de triagem e confirmatórios na detecção de doadores de sangue infectados pelo vírus da hepatite C. Revista Brasileira Hematologia Hemoterapia. v. 30(3), p. 218-222, 2008.

GLYNN, S.A.; KLEINMAN, S.H.; SCHREIBER, G.B., et al. Trends in incidence and prevalence of major transfusion-transmissible viral infections in US blood donors, 1991 to 1996. Retrovirus Epidemiology Donor Study (REDS). JAMA. v. 284(2), p. 229-35, 2000.

JUNQUEIRA, P.C. O Essencial da Transfusão de Sangue. Editora Andrei. São Paulo, 1979.

LOPES, M.S.S.N.; PROIETTI, A.B.F.C. HTLV-1/2 transfusional e hemovigilância: a contribuição dos estudos de look-back. Rev. Bras. Hematologia Hemoterapia. v.30, no.3, São José do Rio Preto, 2008.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, Brasil. Portaria nº 262, de 05 de fevereiro de 2002. Revogada pela Portaria nº 1407, de 01 de agosto de 2002. Publicada no Diário Oficial da União de 06 de fevereiro de 2002.

SALLES, N.A.; SABINO, E.C.; BARRETO, C.C.; et al. The discarding of blood units and the prevalence of infectious disease in donors at the Pro-Blood Foundation / Blood Center of Sao Paulo, Brazil. Rev Panam Salud Publica. v. 13(2-3), p. 111-116, 2003.

SCHREIBER, G.B.GLYNN, et al. HIV seroconverting donors delay their return: screening test implications. Transfusion. v. 42, p. 414-421, 2002.

SEYFRIED, H.; BROJER, E.; ROSINSKA, M.; et. al. Prevalence of hepatitis C virus markers in Polish blood donors in 1994-2003. Przegl Epidemiol. v. 59 (4), p. 807-814, 2005.