

O advento do teste de ácido nucléico (nat) no rastreio de doenças infecciosas e as restrições atuais para a doação de sangue no brasil: aspectos laboratoriais e bioéticos

Advent of nucleic acid test (nat) in the screening of infectious diseases and current restrictions for blood donation in brazil: laboratory and bioethical aspects

83

Dener Aparecido Geraldo Ribeiro Pinto¹
Jusciele Gama Araújo de Abreu²
Leonardo Francisco da Silva³

Resumo: Introdução: O vírus da Síndrome da Imunodeficiência tem sido um dos grandes vilões na sociedade em especial por sua capacidade de diferenciação genética, mais especificamente seu surto aconteceu em 1981 nos Estados Unidos disseminado pelo resto do planeta, tema que na época foi dito como exclusivo dos homossexuais e até hoje visto pelos mesmos olhos de parte da população mundial. .Objetivo: No intuito de enfatizar a importância do Teste do Ácido Nucleico no diagnóstico do HIV e demonstrar que atualmente é possível realizar o diagnóstico das infecções sexualmente transmissíveis em um curto prazo no período de janela imunológica até mesmo para o grupo de homossexuais. . Materiais e Métodos: A pesquisa se trata de uma revisão de literatura sistemática e metanálise utilizando as bases de dados PubMed, SciELO e Web of Science, utilizando os descritores “Doação de Sangue”, “NAT” e “HIV/AIDS”. O estudo será realizado entre janeiro e junho de 2021, utilizando a consulta a artigos e periódicos selecionados dentro dos critérios estabelecidos. Resultado: Os homossexuais passaram por diferentes fases de preconceito mundialmente, até mesmo por parte da área da saúde. A generalização das regras impostas na doação de sangue fizeram com que boa parte desse grupo ficasse de fora de alguns direitos, como o de doação, por exemplo. Diante dessas normativas surgem os exames que as contrapõem, sempre respeitando um período chamado de janela diagnóstica, que varia de acordo com a especificidade do exame, sua sensibilidade, dentre outras características. Conclusão: Conclui-se que o teste do ácido nucléico associado a outros exames sorológicos, tem por objetivo minimizar os riscos de transmissão das infecções como HIV, HBV, HCV e outras como sífilis, chagas. O princípio de redução da janela imunológica permite que ocorra o diagnóstico delas na fase inicial e assim auxilia a triagem hematológica realizada nos hemocentros do Brasil e do resto do mundo. Voltando ao princípio das questões homossexuais, entende-se que não são necessárias as duras restrições impostas a esse grupo.

¹ Bacharel em biomedicina pela Faculdade Tecsoma. dener.pinto@soufinom.com.br

² Bacharel em biomedicina pela Faculdade Tecsoma.

³ Biomédico pela UFTM, professor Faculdade Tecsoma

Recebido em 28/12/2020

Aprovado em 24/06/2021

Sistema de Avaliação: *Double Blind Review*

Palavras-Chave: HIV; Teste do Ácido Nucleico; Vírus.

Abstract: Introduction: The Immunodeficiency Syndrome virus has been one of the great villains in society, especially for its ability to differentiate genetics, more specifically its outbreak happened in 1981 in the United States and spread throughout the rest of the planet, a theme that at the time was said to be exclusive to homosexuals and even today seen through the same eyes as part of the world population. Objective: In order to emphasize the importance of the Nucleic Acid Test in the diagnosis of HIV and demonstrate that it is currently possible to diagnose sexually transmitted infections in the short term, in the period of immunological window, even for the group of homosexuals. Materials and Methods: The research is a systematic literature review and meta-analysis using the PubMed, SciELO and Web of Science databases, using the descriptors "Blood Donation", "NAT" and "HIV/AIDS". The study will be carried out between January and June 2021, using the consultation of articles and journals selected within the established criteria. Result: Homosexuals have gone through different phases of prejudice worldwide, even in the area of health. The generalization of the rules imposed on blood donation meant that a good part of this group was left out of some rights, such as donation, for example. In view of these regulations, exams that oppose them arise, always respecting a period called the diagnostic window, which varies according to the specificity of the exam, its sensitivity, among other characteristics. Conclusion: It is concluded that the nucleic acid test associated with other serological tests aims to minimize the risk of transmission of infections such as HIV, HBV, HCV and others such as syphilis, chagas. The principle of reducing the immunological window allows them to be diagnosed at an early stage and thus assists the hematological screening carried out in blood centers in Brazil and in the rest of the world. Returning to the principle of homosexual issues, it is understood that the harsh restrictions imposed on this group are not necessary.

Keywords: HIV; Nucleic Acid Test; Virus.

1. INTRODUÇÃO

O sangue é um dos fluidos corporais mais importantes do corpo humano e ainda não foi encontrado algo que possa substituí-lo. Sempre que houver a necessidade de tratamento de uma situação que afete a perfusão ou condição sanguínea do indivíduo, a única maneira de obtenção de sangue é através da solidariedade de outras pessoas com a doação sanguínea. (HOFFBRAND; MOSS, 2013).

A transfusão sanguínea representa um dos principais meios para o tratamento de pessoas portadoras de doenças crônicas que afetam o tecido sanguíneo como a talassemia maior, hemofilia, leucemia ou pessoas que sofrem acidentes com hemorragias intensas, dentre outros motivos. (HCFMB, 2017).

No Brasil, a cada mil habitantes apenas 16 são doadores de sangue, o que corresponde a 1,6% da população. (BRASIL, 2020a). Número muito abaixo do necessário. A quantidade de hemocentros distribuídos no país também representa um grande problema, em comparação ao tamanho da população brasileira, que apresenta estimativa de 212 milhões de habitantes. (IBGE,

2020). São ao todo 32 unidades e pouco mais de 500 pontos de coleta distribuídos em 26 estados mais o Distrito Federal. (FIOCRUZ, 2019). Segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA), entre os anos de 2018 e 2019 foram necessárias 600 mil transfusões para pacientes portadores de câncer e de outras doenças como anemia hemolítica e talassemia. A quantidade de pessoas que necessitam de sangue anualmente sempre supera a quantidade de doadores de sangue, o que gera pesos em uma balança que nunca se equilibra. (INCA, 2019).

A pandemia gerada pelo vírus HIV (vírus da imunodeficiência humana) durante a década de 80 e a falta de informação sobre este novo vírus na época foi responsável pela disseminação de uma quantidade enorme de informações incorretas. O HIV e a síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) são carregados de estigmas sociais. Desde os primeiros casos, a infecção pelo HIV foi vinculada apenas ao sexo homossexual e com o apoio religioso, as complicações geradas pela SIDA foram colocadas como uma “punição divina” e a infecção como um “fruto do pecado”. Todo esse pensamento da época foi posteriormente derrubado pelo conhecimento científico, mas estes ideais preconceituosos ainda trazem um impacto aos dias atuais. (BRITO; CASTILHO; SZWARCOWALD, 2001).

A deficiência econômica, segregação e hiperssexualização de determinados grupos sócio-raciais e a falta de uma educação sexual foram responsáveis por diversos surtos de doenças infecciosas de veiculação sexual nos últimos tempos, principalmente entre os jovens. O que levou a necessidade de formulação de protocolos mais rígidos sobre o processo de doação de sangue como maneira de garantir a segurança transfusional. (BRITO; CASTILHO; SZWARCOWALD, 2001).

Os experimentos na realização das primeiras transfusões sanguíneas, inicialmente em animais, apresentam registros no século XVII, realizados pelo médico britânico, Richard Lower, em Oxford. Ao médico Jean Baptiste Denis, por volta de 1667, é atribuída a tentativa das primeiras transfusões sanguíneas em humanos. Porém, a experiência não trouxe bons resultados. Durante o experimento ele injetou uma quantidade de sangue de carneiro no voluntário. O transplante xenogênico (entre espécies diferentes) representa o maior risco de rejeição entre órgãos e tecidos, mas não havia esse conhecimento na época. O voluntário infelizmente veio a óbito posteriormente. O primeiro relato de uma transfusão sanguínea bem sucedida em terras brasileiras aconteceu em 1916 pelo professor baiano Garcez Fróes. (INSTITUTO HOC, 2018a; ROCHA, 2009).

Após a tentativa frustrada de Jean Baptiste, outros pesquisadores posteriormente, como Pontick e Landois, obtiveram sucesso na realização de uma transfusão sanguínea entre animais da mesma espécie, o que sinalizou que a prática poderia ser realizada e com a possibilidade de benefício na sua realização. A primeira transfusão sanguínea homóloga entre humanos, aconteceu em 1818, e

foi atribuída a James Blundell após transfundir o sangue humano em mulher com hemorragia pós-parto. (INSTITUTO HOC, [2018?]).

Mesmo com o sucesso transfusional nos procedimentos homólogos, ainda permanecia algumas reações adversas geradas pelo procedimento, o que indicaria que existia uma diferença entre o sangue dos diversos indivíduos e uma possível participação do sistema imune nas reações transfusionais. Todas as perguntas geradas pelos experimentos da época só conseguiram ser respondidas após a descoberta dos grupos sanguíneos. (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019).

Com os avanços sobre o estudo do sistema imunológico e a descoberta do sistema de grupos sanguíneos “ABO” e fator Rh pelo médico e cientista austríaco Karl Landsteiner foi possível avançar no conhecimento de quais grupos de pessoas apresentavam, ou não, compatibilidade sanguínea com os demais e o desenvolvimento de técnicas que permitissem a realização de transfusões sanguíneas mais seguras. (BATISTETI *et al.*, 2007).

Durante a Primeira Guerra Mundial, houve a criação do primeiro banco de sangue por Percy Oliver, em 1921, na cidade de Londres, devido às necessidades constantes de hemocomponentes para o tratamento e recuperação dos soldados feridos na guerra. Os “voluntários” eram selecionados após um sistema simples de triagem, exames físicos e alguns exames laboratoriais para a definição do tipo sanguíneo e a possibilidade de infecção por sífilis. Este serviço recebeu o nome de Serviço de Transfusão de Sangue da Cruz Vermelha e foi adotado por vários países posteriormente. A criação do primeiro banco de sangue brasileiro está datada em 1942, no Instituto Fernandes Figueira, na cidade do Rio de Janeiro, com o objetivo de servir de apoio para a recuperação dos soldados enviados pelo Brasil durante a Segunda Guerra Mundial. (JUNQUEIRA; ROSENBLIT; HAMERSCHLAK, 2005).

No decorrer de todo o processo, a doação de sangue sofreu algumas mudanças e alterações acompanhando os avanços tecnológicos que foram surgindo com o passar dos anos. As metodologias cada vez mais sofisticadas de diagnóstico permitiram que hoje, o processo possa ser realizado com um risco muito baixo e residual de transmissão de alguma doença infecciosa. (KAMEDA; CORREA; CASSIER, 2018; MARTINS; NÓBREGA, 2018)

2. MATERIAIS E MÉTODOS

A pesquisa se trata de uma revisão de literatura sistemática e metanálise utilizando as bases de dados PubMed, SciELO e Web of Science, utilizando os descritores “Doação de Sangue”,

“NAT” e “HIV/AIDS”. O estudo será realizado entre janeiro e julho de 2021, utilizando a consulta a artigos e periódicos selecionados dentro dos critérios estabelecidos. Toda a pesquisa seguiu os critérios estabelecidos pela Resolução nº 466/12 que rege as pesquisas científicas em seres humanos.

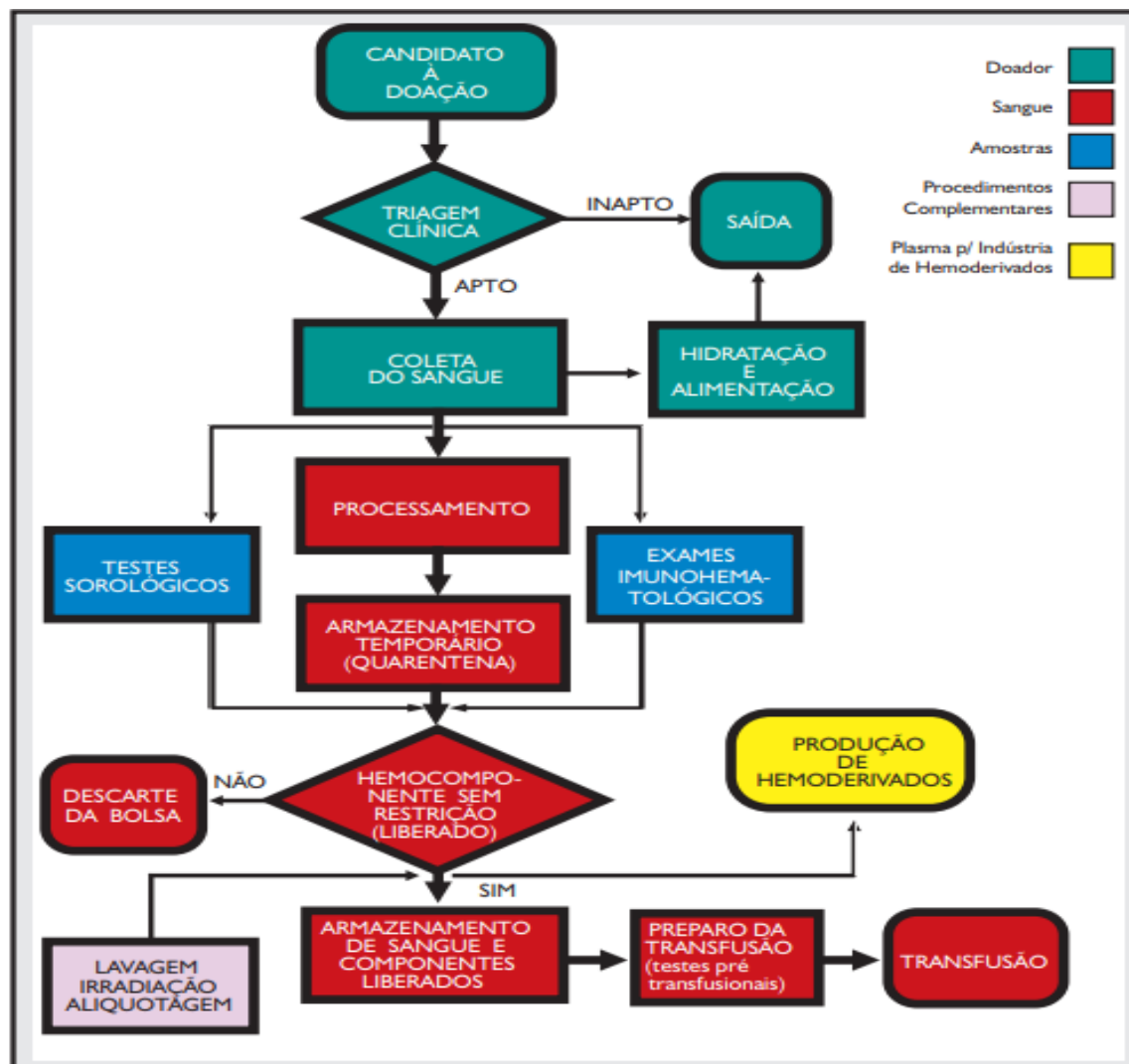
3. PROCEDIMENTO DA DOAÇÃO DE SANGUE NO BRASIL ATUAL

A doação de sangue no Brasil é de caráter voluntário e envolve várias fases. O voluntário deve se encaminhar ao serviço de hemocentro mais próximo da sua localidade para realizar a doação, trazendo um documento de identificação oficial com foto e ter a idade entre 16 anos (com autorização dos responsáveis) até 69 anos. (BRASIL, 2015).

O procedimento começa com uma triagem na recepção (**Figura 1**), com a coleta dos dados pessoais e posteriormente uma triagem clínica realizada por um profissional de saúde de nível superior. São coletadas informações importantes e necessárias como hábitos de vida, questões sexuais, realização de algum procedimento cirúrgico ou estético, análise dos sinais vitais, nível de hemoglobina e qualquer outra informação da condição de saúde geral do doador que possa trazer risco ou restrição à realização da doação. Essa etapa é uma das mais importantes, e constitui a fase pré-analítica do procedimento de doação, onde é possível traçar um panorama geral sobre a saúde e qualidade do sangue a ser doado e trazer uma melhor segurança no procedimento transfusional. (BRASIL, 2015; CARRAZONE *et al.*, 2004).

Após a doação ser realizada, todas as bolsas de sangue passam por todo um sistema de triagem sorológica quanto a sua tipagem sanguínea e testagem sorológica para os principais agentes de doenças infecciosas como HIV-1 e HIV-2, HBV (hepatite B), HCV (hepatite C), *Treponema pallidum* (sífilis), *Trypanosoma cruzi* (doença de Chagas), HTLV I e HTLV II. A triagem sorológica para outros agentes infecciosos pode ser adicionada dependendo do perfil endêmico da região. (CARRAZONE *et al.*, 2004).

Figura 1. Fluxograma do ciclo do sangue.



Fonte: BRASIL, 2020a.

3.1 A IMPORTÂNCIA DA SEGURANÇA TRANSFUSIONAL

A triagem sorológica dos doadores de sangue é extremamente importante para a notificação e aconselhamentos dos soropositivos e no diagnóstico de pacientes infectados. (BRASIL, 2015; CARRAZONE *et al.*, 2004). Diante da possibilidade de transmissão de doenças por veiculação sanguínea durante a transfusão, a segurança transfusional se tornou um dos pontos mais importantes e necessários em investimento com o passar do tempo. (CARRAZONE *et al.*, 2004). Desde o surgimento dos primeiros testes, diversas metodologias e tecnologias foram implantadas, aperfeiçoadas e melhoradas no rastreamento e na busca de testes diagnósticos cada vez mais sensíveis e

específicos aos principais agentes infecciosos. (MARTINS; NOBREGA, 2018; NETO *et al.*, 2009).

O primeiro caso de transmissão do HIV por transfusão sanguínea foi reconhecido em 1982 no Brasil. Em 1996, houve a notificação de 326 casos de transmissão do vírus por meio de transfusões sanguíneas. Com algumas transformações ocorridas e constantes melhorias, entre os anos de 1998 e 2000 o risco caiu para 0,1%. (PEREIRA; NASCIMENTO, 2004).

Através da regulamentação da Constituição Federal, em 1988, e a criação do Sistema Único de Saúde (SUS), a saúde brasileira em todos os seus aspectos passou a ser considerada um direito de todos e um dever do estado. (BRASIL, 1988). A lei nº 10.205, de 21 de março de 2001 regulamenta todas as etapas presentes no processo de doação de sangue e veta a possibilidade de gratificação pela doação. Desta forma, a doação de sangue no Brasil começa a receber uma organização nacional, se torna um direito adquirido pela população e todas as etapas do processo de regulamentação e fiscalização passam a ser responsabilidade do Ministério da Saúde. (BRASIL, 2001).

4. PATÓGENOS TRIADOS NOS HEMOCENTROS

4.1 VÍRUS HIV

O HIV, vírus da síndrome da imunodeficiência adquirida, foi identificado em 1982. Ele pertence à família dos lentivírus. O vírus do HIV é considerado um retrovírus pois possui a enzima transcriptase reversa, que tem a capacidade de mudar o RNA para cDNA, o material transformado é inserido pela enzima integrase ao DNA da célula infectada para iniciar o processo de replicação viral. Além do mais, o vírus possui em seu exterior um envelope rico em lipídeos e proteínas. Nele possuem estruturas chamadas de glicoproteínas que subdividem-se em gp 120 e gp 41. A glicoproteína 120 está na parte mais externa do envelope viral, liga o vírus até as células hospedeiras e está interligada a gp41 que atravessa o envelope viral. Na parte mais interna tem-se a proteína 17 (p17) e o cerne ou capsídeo viral, que é composto pela proteína (p24) que recobre duas fitas de RNA (genoma viral) e as enzimas transcriptase reversa, integrase e protease. Cada uma dessas estruturas virais são identificadas pelo seu peso molecular em quilodáltons. (ABBAS, LICHTMAN, PILLAI, 2019; BRASIL, 2018a).

O vírus do HIV tem como capacidade infectar os receptores CD4⁺ na sua superfície, os linfócitos T helper, os macrófagos e as células dendríticas. O processo de infecção acontece da seguinte forma: o vírus se aproxima das células das quais tem o tropismo, no caso a gp120 vai se

ligar aos receptores CD4⁺, diante disso ocorre a desestabilização da gp120, que irá expor a sua alça V3, que irá se interagir com o receptor CCR5. E com a progressão da infecção outras células de defesa são infectadas. (BRASIL, 2018a).

Logo após a ligação do vírus e a célula a proteína gp41 será ativada e então acontecerá a fusão do envoltório viral e a membrana celular, permitindo a penetração do vírus. Já no citoplasma da célula o capsídeo viral é afrouxado e a transcriptase sintetiza o cDNA. Após sua sintetização a enzima integrase fará a ligação do cDNA viral ao genoma da célula hospedeira (inserção) dando assim a formação do DNA proviral. A partir daí o vírus passou a controlar a síntese de RNA mensageiro que será usada na produção de proteínas e do genoma viral. (BAGGALEY, 2010; BRASIL, 2018a).

Os RNAs formados migram do núcleo para o citoplasma das células, nele as proteínas serão produzidas sobre a forma de macromoléculas que posteriormente serão quebradas pelas proteases celulares e virais para formarem as glicoproteínas e proteínas das estruturas do vírus. Logo então todas as estruturas formadas migram para a extremidade do citoplasma das células, até que os compostos saem do interior celular por brotamento. No exterior ocorrerá a clivagem das moléculas Gag e Gag Pol que é realizada pela protease do HIV formando assim um microrganismo patogênico. (BRASIL, 2018a).

A transmissão acontece por meio do contato direto com o sangue de pessoas infectadas, como por exemplo: por meio de seringas contaminadas, giletes, aparelhos de barbear, dentre outros objetos perfurocortantes e principalmente pela via sexual desprotegida. O vírus pode não ser transmitido no primeiro contato, mas sim após suscetíveis relações sexuais, não desprezando que pode ocorrer a contaminação das pessoas por meio de secreções sexuais do homem, especialmente o bulbouretral e líquido seminal que é liberado antes mesmo da ejaculação, dando ênfase na importância do uso do preservativo durante a relação sexual. (BRASIL, 2018a).

No decorrer do tempo, a OMS (Organização Mundial da Saúde) verificou que a epidemia do vírus da Imunodeficiência Humana HIV passou a ser transmitida por heterossexuais. O primeiro diagnóstico da doença foi em 1983. A juventude tem tomado o posto de principal faixa etária de contaminação, especialmente entre as idades de 15 a 24 anos e nos adultos com mais de 50 anos, sendo tanto homens quanto mulheres. (BRASIL, 2013; BAGGALEY, 2010).

No diagnóstico da infecção existem testes usados para identificação do vírus, eles se dividem na busca de anticorpos e antígenos. O princípio de cada um varia de acordo com a janela imunológica da infecção, como por exemplo o início da infecção pode ser diagnosticada pelos testes moleculares, a fim de buscar a presença das estruturas virais e já na fase de soroconversão os testes

sorológicos. (FIOCRUZ, 2018; BRASIL, 2018a).

Os RNAs formados migram do núcleo para o citoplasma das células, nele as proteínas serão produzidas sobre a forma de macromoléculas que posteriormente serão quebradas pelas proteases celulares e virais para formarem as glicoproteínas e proteínas das estruturas do vírus. Logo então todas as estruturas formadas migram para a extremidade do citoplasma das células, até que os compostos saem do interior celular por brotamento. No exterior ocorrerá a clivagem das moléculas Gag e Gag Pol que é realizada pela protease do HIV formando assim um microrganismo patogênico. (BRASIL, 2018a).

A HIV é caracterizada pela mudança nos linfócitos T, que têm grande relevância no sistema imunológico. Atinge mais especificamente as células T helper, deixando assim os indivíduos infectados vulneráveis a infecções oportunistas. O tropismo não é apenas por essas células, sendo que as células dendríticas de Langerhans também são alvo do vírus. (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019).

A transmissão acontece por meio do contato direto com o sangue de pessoas infectadas, como por exemplo: por meio de seringas contaminadas, giletes, aparelhos de barbear, dentre outros objetos perfurocortantes e principalmente pela via sexual desprotegida. O vírus pode não ser transmitido no primeiro contato, mas sim após suscetíveis relações sexuais, não desprezando que pode ocorrer a contaminação das pessoas por meio de secreções sexuais do homem, especialmente o bulbouretral e líquido seminal que é liberado antes mesmo da ejaculação, dando ênfase na importância do uso do preservativo durante a relação sexual. (BRASIL, 2020).

Os hemocentros do Brasil utilizam em sua parte na triagem hematológica os testes sorológicos que variam de acordo com a especificidade e sensibilidade dos exames pretendidos por cada região, como o ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*), Teste DPP (*immunoblot*) e o NAT como complementar ao diagnóstico da infecção. (BRITO, 2001; BRASIL, 2020).

4.2 VÍRUS HBV / HCV

As hepatites virais são doenças infecciosas, que ataca o fígado e pode ser aguda e crônica. A hepatite B é causada pelo vírus hepanaviridae, vírus da hepatite (HBV) é um DNA vírus envelopado, com fita de DNA dupla incompleta e replicação do genoma viral por enzima transcriptase reversa suas principais formas de transmissão ocorre pela relação sexual sem proteção com a pessoa infectada, por objetos perfuro cortantes infectados e por transfusões de sangue (menos comum atualmente). (BRASIL, 2013).

A hepatite C pertence ao gênero hepacivirus, família flaviviridae. É um RNA vírus de fita simples e polaridade positiva. O HCV pode manifestar-se de forma aguda ou crônica. A forma crônica é mais comum, em questão dessa infecção apresentar caráter silencioso e por um processo inflamatório persistente no fígado, totalizando em média de 60 a 85% a forma crônica e 20 % em média evoluem para cirrose ao longo dos anos. As formas de transmissão da HCV pode acontecer principalmente por objetos perfurocortantes contaminados, materiais odontológicos mal esterilizados, procedimentos invasivos (hemodialise, transfusões) relações sexuais, forma congênita (menos comum). (BRASIL, 2014).

A transfusão de sangue é utilizada para tratar diversas doenças, como as complicações da Covid, Anemias, Leucemia, Talassemias, entre outras. São coletadas milhões de bolsas coletadas por ano, separadas por hemocomponentes que serão distribuídos pelos diversos centros de transfusão de sangue no Brasil. (BRITO, 2004).

O NAT (*Nucleic Acid Amplification Testing*) foi implementado nos hemocentros desde 1997. A Inglaterra foi pioneira na implantação do teste depois os Estados Unidos, onde foram analisadas todas as doações voluntárias para HCV e HIV do tipo 1. A sua especificidade e sensibilidade tornaram um teste padrão de ouro no diagnóstico de microrganismos infecto contagiosos, (vírus), ele possui a capacidade de encontrar a presença de antígenos antes da soroconversão imunológica. No Brasil foi um pouco mais tardio a sua implementação, por volta de 2004 a partir de uma portaria n 112/2004, onde toda hemorrede nacional passou a utilizar o exame para o diagnóstico dos vírus de HIV, HBV e HCV. (BAGGALEY, 2010).

O teste do ácido nucleico foi aplicado na Europa ocidental a partir de 1999 e obteve o rendimento de detecção do HCV e HIV 1 em aproximadamente 1/10 doações e 3/10 doações, respectivamente. Nos centros de transfusão italianos reduziu em 80% o risco de transmissão de HCV pela transfusão se comparado aos exames imunoenzimáticos.(BARBAN, 2010).

De acordo com o Ministério da saúde a quantidade de doações de sangue ultrapassa 5 milhões por ano, enquanto a presença do vírus do HIV apresenta predominância de 0,1% das bolsas contaminadas e paralelamente 0,3% para o HCV. (BARBAN, 2010).

A eficiência do teste molecular é especialmente comprovada quando os teste sorológicos são negativos e o NAT positivo. com mais precisão nos dados a implicação do exame permite a detecção entre 0 a 23 doações contaminadas por HIV detectadas por ano e para o HCV de 0 a 131/ ano. Como as bolsas de sangue permitem a exclusão de possibilidades de transmissão de aproximadamente 35 casos de HIV por ano no Brasil e 197 no HCV. (BARBAN, 2010; BAGGALEY, 2010).

A questão que ainda é o teste do ácido nucléico não foi implantada em todas as regiões

do Brasil. Isso deve-se ao seu custo elevado de realização, falta de mão de obra qualificada e espaços planejados para sua implementação. (BAGGALEY, 2010).

O princípio do exame de detecção do genoma viral através do RT-PCR- Reação da Polimerase em Tempo Real para ampliar o RNA viral presente em sangue. A sua realização consiste na preparação de um pool (conjunto de seis amostras com uma partícula calibradora) e a extração automatizada dos ácidos nucleicos e a purificação (lavagem) dos mesmos. Essa partícula calibradora que é adicionada ao pool está presente em todas as etapas do NAT. O vírus do HCV/HIV, acompanha as mudanças de temperatura e todas as variações que ocorrem no realizar do exame, porém ele sofre uma mutação que o torna não infeccioso. (BRASIL, 2010; BARBAN, 2010).

O NAT pode ser realizado por algumas técnicas, sendo elas a PCR e a Amplificação medida por Transcrição (TMA), no entanto existem outras como a amplificação baseada na sequência e a técnica do DNA ramificado. O PCR se subdivide em duas técnicas do RT PCR que permite a análise da multiplicação do genoma durante o processamento molecular e PCR que irá analisar o material genético replicado após o acúmulo de amplificação sendo semi quantitativo e não tão preciso se comparado ao mencionado anteriormente. (BARBAN, 2010; BRASIL, 2014).

Com a replicação do RT PCR a sensibilidade da pesquisa de antígeno viral aumenta, especialmente pela utilização de sequências complementares ao RNA viral do HCV e do HIV com poucas cópias (baixa carga viral). (BRASIL, 2013; BRASIL, 2014).

Para haver a extração do RNA, as amostras são expostas uma solução tampão e carreador de RNA à quebra de RNA após aquecimento onde o composto formado será lavado, restando apenas o RNA viral. Uma das vantagens do teste NAT é que permite a redução da janela imunológica do HIV/HCV/HBV em até 10 a 12 dias, através da pesquisa do antígeno. Isso o torna um ótimo teste complementar aos sorológicos como ELISA (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*), teste rápido para HIV/HCV/HBV e aumenta assim a especificidade, sensibilidade e segurabilidade da triagem sorológica das bolsas de sangue. (BRITO, 2004; BRASIL, 2014; BAGGALEY, 2020).

A lei de número 7.716 de 05 de janeiro de 1989 o seguinte tema: "Serão punidos, na forma desta lei os crimes resultantes de discriminação ou preconceito de raça, cor, etnia, religião ou procedência nacional. Como o próprio artigo da Constituição Brasileira menciona, a relação entre o preconceito de gênero e a intuição seria considerada um crime. (CASA CIVIL,2012.). E mesmo diante dessa lei, à prática preconceituosa ainda possui resquícios na cultura brasileira. Como a própria história predomina em um determinado grupo de pessoas não aplicando-se assim a generalização de que o HIV é transmitido exclusivamente por homossexuais, no Brasil existem aproximadamente 920 mil pessoas soropositivas para o HIV. O desenvolvimento do conhecimento

propiciou a disseminação das informações para as pessoas sobre a importância de haver apenas um parceiro sexual e fazer o uso de preservativos, o não compartilhamento de objetos perfurocortantes e assim ajudar a minimizar o ciclo de transmissão de HIV no Brasil e no mundo. (BRASIL,2013).

O processo de reação acontece da seguinte forma: através de três ciclos e mudanças de temperaturas onde de 94 à 95° C as fitas de cDNA se separam, logo após ocorre o resfriamento entre 50 e 60° C e nele os primers ligarão a sequência complementar as duas fitas de DNA, marcando a região a ser aumentada. Já nessa etapa as sondas fluorescentes irão se ligar ao DNA e serão catalisadas pela DNA polimerase, emitindo um sinal fluorescente que será usado para a identificação dos produtos amplificados. (BARBAN, 2010),

Já a 72° C ocorre a extensão que é feita pela DNA polimerase responsável pela adição de bases nitrogenadas onde será sintetizada apenas as sequências complementares de DNA a partir dos primers. O ciclo acontecerá sucessivamente repetindo cada etapa mencionada anteriormente de forma exponencial. O termociclador de PCR real time é combinado a outros instrumentos que irão medir a temperatura de cada etapa e filtros que irão detectar a fluorescência emitida a cada ciclo através de gráficos que serão gerados por uma interface ligada aos programas de computador. (BARBAN, 2010).

4.3 SIFILIS - *Treponema pallidum*

A sífilis é uma doença causada pela bactéria do *Treponema pallidum*. Sua janela imunológica consiste em um período de incubação de 21 dias aproximadamente ou até mesmo de 3 a 90 dias. A sífilis possui três fases diferentes com sintomas próprios de cada período sendo eles o de latência (sem sintomas) e o da segunda e terceira fase, que são mais crônicas. (BIOCLIN, 2019; BRASIL, 2013).

No início da infecção ocorre a formação de lesões nos órgãos genitais, podendo formar cancro. Esse que leva em média 3 a 6 semanas sem sintomas para ser diagnosticado, correspondendo assim a fase primária. A fase secundária surge depois de 4 a 8 semanas do surgimento do cancro, podendo ainda haver ele no local de contaminação mesmo após o fim da latência. (BIOCLIN, 2019; SAÚDE E VIDA,2016).

Já a fase terciária e a fase da inflamação progressiva e crônica, diante dela os órgãos ficam predominantemente comprometidos, podendo ser destrutiva e incapacitante, podendo atingir órgãos como encéfalo, rins, coração, dentre outros, colocando em risco a visão do contaminado, até mesmo tendo o risco de causar cegueira. (BIOCLIN, 2019).

O diagnóstico da sífilis pode ser realizado através dos testes treponêmicos e não treponêmicos. O primeiro consiste em utilizar estruturas da espiroqueta em suas bases de pesquisa de antígenos, o segundo utiliza meios artificiais que simulam os antígenos presentes na bactéria. Como os testes do HIV, eles também são baseados em especificidade e sensibilidade de acordo com a janela imunológica da doença, uma vez que se ocorre a busca de anticorpos após a soroconversão. (BIOCLIN, 2019).

Alguns exemplos de testes treponêmicos são: ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) e o FTA ABS. Para acompanhamento dos resultados da produção de anticorpos e assim a verificação do grau da infecção, são realizados os não treponêmicos, que consistem em utilizar substâncias que imitam os antígenos presentes na bactéria *Treponema pallidum*, como o: VDRL (*Venereal Disease Research Laboratory*) com cardiolípidinas, colesterol e lecitina. (TELELAB,2005).

Os resultados falsos negativos são comuns neste exame devido a falta de conhecimento por parte das pessoas que irão realizar o teste, especialmente no aspecto de janela imunológica sempre enfatizando a importância de se realizar campanhas de uso de preservativos e que expliquem sobre a doença (BIOCLIN, 2019).

5.3.1 TRIAGEM SOROLÓGICA

Para o processo de triagem sorológica dentro dos hemocentros podem ser utilizadas várias metodologias laboratoriais. O esquema mais utilizado é a combinação de exames sorológicos, sendo a quimiluminescência de alta sensibilidade a metodologia mais utilizada, somando ao teste de biologia molecular como o teste de ácido nucléico (NAT).

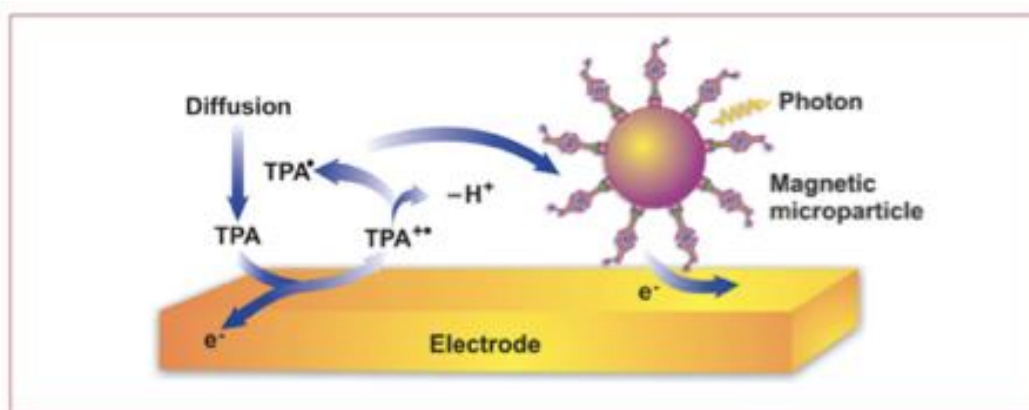
5.3.1.1 QUIMILUMINESCÊNCIA

Utiliza a metodologia de emissão de luz por uma reação química. A reação química provocada gera um estado de excitação eletrônica que impulsiona os elétrons a saltarem para estados mais externos da sua eletrosfera. Quando o estímulo cessa, o mesmo retorna ao estado inicial e libera a energia absorvida na forma de luz. Este teste busca a detecção de anticorpos específicos (IgM ou IgG) para os microrganismos selecionados que se ligam a um marcador luminescente (cromógeno), derivados de acridina ou sistema avidina-biotina, que emite luz quando a reação química acontece. (VAZ, 2013).

Dentro da quimiluminescência, existe a eletroquimiluminescência, que realiza a

transferência de elétrons na superfície de um eletrodo com geração de um composto instável (excitado) que emite um fóton de luz. (Figura 2). A eletroquimioluminescência encontra aplicações em imunoenaios e análise de DNA. Este sistema é utilizado para a dosagem de hormônios, marcadores tumorais e detecção de imunoglobulinas geradas nas infecções por microrganismos. (BENDER; MUHLEN, 2009).

Figura 2 - Esquema da reação de eletroquimioluminescência.



Fonte: (BENDER; MUHLEN, 2009).

A limitação sobre os testes de detecção de anticorpos para agentes infecciosos é o período conhecido como janela imunológica, que marca o período entre a infecção e a produção e detecção dos anticorpos produzidos pelo sistema imune em razão da infecção. Metodologias na detecção de anticorpos sensíveis, ainda apresentam uma melhor sensibilidade dentro dos testes, mas a janela imunológica pode ser muito variada conforme o tipo de agente infeccioso e depende da capacidade do sistema imunológico em conseguir responder ao processo de infecção. (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019; BRASIL, 2018). Todas essas limitações podem cursar com valores diagnósticos falso-negativos dependendo do período em que o teste foi realizado. (BRASIL, 2013, 2018).

Uma maneira mais sensível de detecção em caso de infecções é a utilização de testes que detectem o genoma do agente infeccioso, como o teste de ácido nucléico (do inglês, NAT), sem a necessidade de uma resposta imunológica que geralmente apresenta um período para acontecer. Assim, a janela diagnóstica do teste, período entre a infecção e o aparecimento de marcadores capazes de realizar o diagnóstico, diminui entre 10 a 15 dias após a infecção. (CHIGURUPATI; MURTHY, 2015; KAMEDA; CORREA; CASSIER, 2018).

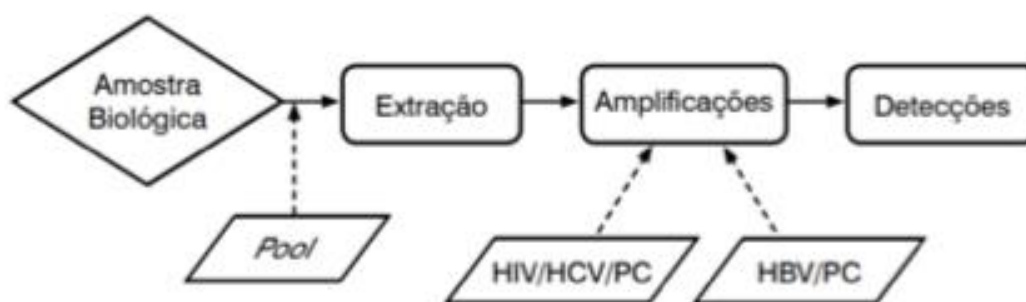
5.2.1.2 NAT (TESTE ÁCIDO NUCLÉICO)

O NAT (*Nucleic acid amplification testing*) é um teste que se baseia nos princípios da biologia molecular e apresenta a função de detectar o genoma viral. Através da amplificação do DNA ou RNA viral por Reação em Cadeia da Polimerase em tempo real (RT-PCR) é possível obter um grande número de cópias do vírus que pode ser detectado antes mesmo do surgimento de anticorpos. (Figura 3). Com o advento do NAT, houve uma diminuição da janela imunológica e diagnóstica de diversos agentes infecciosos e permitiu uma melhor sensibilidade dos métodos de rastreio utilizados pelos hemocentros do Brasil e do mundo. (MARTINS; NÓBREGA, 2018).

Em um decreto do Ministério da Saúde, em 2002, o NAT passou a ser uma metodologia completa obrigatória de ser realizada na triagem das bolsas de sangue dentro dos hemocentros brasileiros. Inicialmente houve alguns problemas na sua implantação devido ao alto dos insumos para a execução desta metodologia dentro do mercado internacional. Posteriormente, o país começou a articular maneiras de desenvolver uma versão local deste teste, denominado “NAT brasileiro”. (KAMEDA; CORREA; CASSIER, 2018). Em 2014, o NAT foi incluído dentro da tabela de procedimentos oferecidos pelo SUS. (BRASIL, 2014).

Antes o prazo mínimo para o diagnóstico do HIV estava próximo de 22 dias e atualmente com a introdução do método do NAT, o período caiu para 12 dias, no entanto a triagem clínica ainda continua sendo um grande agregado aos exames laboratoriais visto que, ainda existe a possibilidade dos resultados falso-negativos, mesmo que em um curto tempo de espaço. (KAMEDA; CORREA; CASSIER, 2018; MARTINS; NÓBREGA, 2018).

Figura 3 – Esquema do teste NAT.



Fonte: FIOCRUZ, 2020.

6. DISCUSSÃO

Embora houvesse uma melhoria no processo de triagem a todas as bolsas de sangue doadas, a

infecção pelo HIV ainda representava um risco de transmissão transfusional residual. Antes da introdução do NAT no rastreio das bolsas de sangue, o risco residual variava de 1/524.000 na Itália a 1/10.000.000 no Canadá. Em países em desenvolvimento, o risco residual estimado da transmissão sanguínea do HIV era bem maior. África do Sul e Brasil apresentaram um risco residual de 1/11.000 e 1/60.000 respectivamente. Com o advento do NAT, o risco diminuiu de 1/600.000 para 1/2.000.000 nos Estados Unidos. (Tabela 1) (NETO et al., 2009).

Tabela 1 - Risco residual da transmissão do vírus (HIV) por transfusões sanguíneas em países desenvolvidos e em desenvolvimento.

Data do estudo	País	Risco residual	Referência
Era Pré-NAT			
1999-2001	Itália	1/524.000	Gonzales e cols., 2005 ¹⁹
1999-2000	Canadá	1/10.000.000	Chiavetta e cols., 2003 ²⁰
1999	África do Sul	1/11.000	Fang e cols., 2003 ²¹
1996-1998	Brasil	1/60.000	Sabino e cols., 1999 ²²
1991-1996	Estados Unidos	1/600.000	Glynn e cols., 2000 ²³
2000-2003	Austrália	1/7.299.000	Seed e cols., 2005 ²⁴
2001-2003	França	1/3.070.000	Pilonel e cols., 2005 ²⁵
2001-2004	China	1/903.498	Shang e cols., 2007 ²⁶
Era Pós-NAT			
2000	Estados Unidos	1/2.000.000	Stramer e cols., 2004 ²⁷

NAT = testes de ácidos nucleicos.

Fonte: NETO *et al.*, 2009.

A portaria nº 158, de 4 de fevereiro de 2016, que traz o regulamento técnico dos procedimentos hemoterápicos, no seu art. 64, definia que são considerados inaptos por um período de 12 meses para a doação de sangue, homens que possam ter realizado alguma relação sexual com outros homens neste período. Essa restrição era colocada antes com a justificativa de garantir a segurança de quem iria receber esse sangue e isso faz parte de um conjunto de regras sanitárias. (BRASIL, 2016).

O sexo anal desprotegido representa uma das formas de maior risco de transmissão de doenças infecciosas. O epitélio da mucosa anorretal apresenta uma fragilidade que predispõe a um risco aumentado de ruptura do epitélio durante o ato sexual é um risco aumentado de transmissão do HIV, visto que na região não há uma barreira de anticorpos protetores que poderia atuar em caso de alguma infecção. (ROCHA *et al.*, 2013). Segundo Baggaley *et al* (2010), o sexo anal receptivo apresenta 18 vezes maiores chances de transmissão do HIV do que o sexo vaginal.

Em um estudo de metaanálise realizado por Dourado *et al.* (2015), dentro da relação sexual anal, o grupo de HSH (homens que fazem sexo com outros homens) apresentam uma frequência maior do uso de preservativo do que o grupo heterossexual. Já com relação ao uso do preservativo em todas as relações sexuais com parceiros fixos, apresentou uma frequência de uso de 21,4% para o sexo vaginal e 29,4% para o sexo anal. Já o uso do preservativo com clientes para trabalhadores

do sexo, a frequência de uso foi de 69,7% para o sexo vaginal e 64% para o sexo anal. Já analisando o uso do preservativo na faixa adolescente entre 1998 a 2005, a frequência do uso nas relações sexuais com parceiros fixos foi de 40% e 80% com parceiros casuais.

Alguns países como a França e Estados Unidos, utilizam o prazo de 12 meses de restrição à prática sexual entre HSH, que segundo a literatura busca prevenir a contaminação de bolsas por portadores soropositivos de HIV. (FASTAG, STERNBACH, VARON, 2013). Enquanto isso, a Inglaterra, utiliza o período de três meses de abstinência por parte desse grupo e profissionais do sexo. Diante desse dilema, a restrição continua em diversas nações, mesmo que menos severa. A Argentina, é um dos poucos exemplos em que é permitido tal feito, demonstrando assim que com o avanço das pesquisas e da tecnologia de diagnósticos é possível verificar se um indivíduo é portador ou não da IST. (HAPPINESS, 2015).

Em 7 de julho de 2020, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) revogou o trecho do art. 25 da Resolução de Diretoria Colegiada (RDC), nº 34, de 11 de junho de 2014, que trazia o impedimento a doação de sangue por homens que tiveram relação sexual com outros homens no período de 1 ano. A medida foi tomada após a determinação realizada pelo Supremo Tribunal Federal (STF), que considerou a restrição inconstitucional. A medida não traz uma redução na segurança no processo de doação de sangue e sim um tratamento igualitário em que devem ser observados os requisitos baseados em condutas de risco e não na orientação sexual durante a seleção dos doadores. Embora essa restrição aqui no Brasil tenha sido revogada, outros países ainda apresentam restrições diferentes e há uma ausência de consenso sobre esse assunto. (ANVISA, 2014; ARNONI, 2018; BRASIL, 2020).

Os homossexuais passaram por diferentes fases de preconceito mundialmente, até mesmo por parte da área da saúde. A generalização das regras impostas na doação de sangue fizeram com que boa parte desse grupo ficasse de fora de alguns direitos, como o de doação de sangue. Diante dessas normativas surgem os exames que as contrapõem, sempre respeitando o período da janela diagnóstica, que varia de acordo com a especificidade do exame, sua sensibilidade, dentre outras características (BRASIL, 2014).

O Teste do Ácido Nucleico surgiu como uma solução para minimizar os riscos de transmissão do HIV, HCV, HBV. Devido ao curto prazo de período requisitado para sua realização com a utilização de testes sorológicos, a identificação dessas infecções tornam-se quase que mínimas de não serem diagnosticadas. (MARTINS; NÓBREGA, 2018).

O HCV e HBV necessitam de um período de aproximadamente 70 dias para serem diagnosticadas após a soroconversão e o HIV 30 dias. Com o avanço da tecnologia molecular o

prazo caiu para aproximadamente 10 dias. Enfatizando também a importância da sinceridade dos doadores na triagem clínica, que por mais específicas que sejam os exames pois ainda existem alguns obstáculos sobre o período de realização dos exames, mais precisamente a janela diagnóstica. (BRASIL, 2014).

O período de abstinência sexual para homossexuais solicitado no Brasil era de 12 meses e em outros países com a Inglaterra 3 meses, com restrição à doação. Essas ações implicam algumas contradições no que diz respeito de expressão e liberdade tão enfatizados pelos órgãos judiciários e a constituição brasileira. (ANVISA, 2014; ARNONI, 2014).

No artigo 5º, inciso IX, da Constituição de 1988 menciona que os homossexuais têm direito a liberdade, a atividade intelectual, científica e de comunicação. Demonstrando assim o direito a acessos dessas atividades sem restrição ou exigências que não sejam embasadas em dados científicos para comprovação. (BRASIL, 1988).

O fato de haver poucos hemocentros no Brasil faz com que o processamento das bolsas de sangue seja mais lento e associado à falta de doadores em meio a uma crescente demanda por frações hematológicas reflete ainda mais a importância de doação do grupo dos homossexuais. Para especificar mais as comparações, somente 16 a cada 1000 pessoas são doadoras de sangue no Brasil. (BRASIL, 2020).

O teste do ácido nucléico apresenta altos valores para realização, em especial pela falta de mão de obra qualificada em determinadas regiões, o preço dos reagentes, dentre outras características inviabilizam sua utilização com homogeneidade em todo território nacional. No entanto, quando ocorre sua exclusão no processo de triagem hematológica, os receptores ficam sujeitos a serem contaminados por algum patógeno que não foi identificado na triagem. Alguns hemocentros como da região Sudeste do Brasil já utilizam desse exame, o Hemocentro da cidade de Patos de Minas em Minas Gerais, faz uso do NAT na triagem das bolsas de sangue nos vírus do HIV, HCV, HBV, garantindo a segurança dos pacientes receptores. (BRASIL, 2015; BARBAN, 2010).

Algumas infecções como a Sífilis e a Doença de Chagas são diferentes do diagnóstico molecular feito para os vírus. Na maioria dos casos elas são identificadas pela presença ou não de anticorpos específicos para cada uma, fator determinante para que haja o cumprimento do período de incubação do patógeno e a geração de uma resposta imunológica do hospedeiro, caso contrário poderá haver resultados falso negativos nos exames sorológicos. (BARBAN, 2010).

A sífilis por exemplo necessita de 21 dias de cumprimento do início da incubação até a soroconversão. Nesse caso os exames treponêmicos como é o caso da FTA-Abs (anticorpo

treponêmico fluorescente com absorção) consegue identificar a presença de anticorpos com 10 a 12 dias de infecção, já o não treponêmico VDRL com 21 dias, sendo usado para o acompanhamento de pacientes soropositivos. (BIOCLIN, 2019).

A Doença de Chagas pode ser identificada pela Imunofluorescência Indireta, Hemaglutinação Indireta e o ELISA. Os exames sorológicos são os principais meios de diagnóstico agudo da doença, através de teste de concentração (micro-hematócrito) ou sorologia pela Hemaglutinação Indireta (Teste Machado Guerreiro) até os mais específicos como ELISA, que precisam de aproximadamente de 1 semana a 30 dias de infecção para soroconversão. (BARBAN, 2010).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O NAT associado a outros exames sorológicos, tem por objetivo minimizar os riscos de transmissão das infecções pelos vírus HIV, HBV, HCV e outros patógenos como na sífilis e na Doença de Chagas, que são as principais infecções triadas pelos hemocentros do Brasil. O princípio de redução da janela imunológica permite que ocorra o diagnóstico mais preciso na fase inicial e isso vem em auxílio na triagem hematológica realizada nos hemocentros do Brasil e do resto do mundo.

A introdução do NAT na triagem das bolsas de sangue trouxe melhorias muito significativas. Antes não era possível realizar o diagnóstico de cargas virais, devido às dificuldades tecnológicas apresentadas a alguns anos atrás, e com o desenvolvimento dos testes moleculares a probabilidade de rastreio é aproximadamente 80%, diante disso as estatísticas para a contaminação de bolsas de sangue que não foram completamente rastreadas é mínima como rendimento de detecção do HCV e HIV 1 em aproximadamente 1/10 doações e 3/10 doações, respectivamente. Na Itália reduziu em 80% o risco de transmissão de HCV pela transfusão se comparado aos exames imunoenzimáticos, aumentando assim a segurança das transfusões de sangue dos pacientes. É possível manter a segurança nas doações de sangue respeitando o prazo de 3 meses, como realizado pelo Reino Unido que exige 8 meses de abstinência, e sem a implicação de restrições tão duras. Graças a esses avanços as restrições de doação rígidas já não se fazem tão necessárias, pois o doador não consegue omitir nos exames hematológicos o que deixa de dizer na triagem clínica.

REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H. PILLAI, S. H. I. V. **Imunologia celular e molecular**. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2019.

ANVISA. Agência de Vigilância Sanitária. **Resolução - RDC nº 34, de 11 de junho de 2014**. Brasília, DF, 2014.

ARNONI, Giovanni Dozzi Tezza. **Restrição da doação de sangue por homossexuais e o julgamento da ADI 5543 pelo Supremo Tribunal Federal**. 2018. 50 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Direito) - Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2018.

VAZ, Mirela Mara de Oliveira Lima Leite. **A quimioluminescência na quantificação da penetração de componentes antioxidantes do extrato de açaí na pele**. 2013. 77 f., il. Dissertação (Mestrado em Medicamentos e Cosméticos) — Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP, São Paulo, 2013.

BAGGALEY, Rebecca F.; WHITE, Richard G.; BOILY, Maria-Claude. HIV transmission risk through anal intercourse: systematic review, meta-analysis and implications for HIV prevention. **International Journal of Epidemiology**, v. 38, 2010.

BARBAN, Gisele Bissaro. *A importância do teste do ácido nucléico – NAT – nos bancos de sangue do Brasil*. São José do Rio Preto: A.C & T - **Academia de Ciência e Tecnologia de São José do Rio Preto**, abril 2010.

BATISTETI, Caroline Belotto. O sistema de grupo sanguíneo Rh. **Filosofia e História da Biologia**, v. 2, p. 85-101, 2007.

BENDER, A. L. VON MUHLEN, C. A. *Testes laboratoriais aplicados à Imunologia Clínica*. **Imunologia Clínica na Prática Médica**. cap. 5, p. 73 - 94, 2008.

BIOCLIN. **Instruções de uso para sífilis**. Belo Horizonte: Sífilis Bio, 2019.

BIOMANGUINHOS, Fiocruz. *Teste para detecção de ácido nucléico de HIV, HCV, HBV*. Rio de Janeiro: **Instituto de tecnológicos Bio Manguinhos**.

BOA SAÚDE. Linha do tempo da aids, primeiro caso até os dias atuais. Disponível em: <https://www.boasaude.com.br/artigos-de-saude/3837/-1/linha-do-tempo-da-aids-do-primeiro-caso-aos-dias-atuais.html>

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais, Ministério da Saúde. **Manual técnico para o diagnóstico da infecção pelo HIV**. Brasília, 2013, 56 p.

_____. DEPARTAMENTO DE DOENÇAS. **Hepatites**. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/publico-geral/hv/o-que-sao-hepatites/hepatite-c>. 2014. Acesso em: 19 maio 2021.

_____. Casa Civil (2012). **Constituição da República Federativa do Brasil**. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/17716.html.

_____. Constituição (1988). **Constituição da República Federativa do Brasil**. Brasília, DF: Centro Gráfico, 1988.

_____. Ministério da Saúde. Lei nº 10.205, de 21 de março de 2001. Brasília, DF, 2001.

_____. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.265, de 16 de outubro de 2014. Brasília, DF, 2014.

_____. Ministério da Saúde. Portaria nº 158, de 4 de fevereiro de 2016. Brasília, DF, 2016.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde Departamento de Atenção Especializada e Temática. Manual de Orientações para Promoção da Doação Voluntária de Sangue. Brasília, DF, 2015. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_orientacoes_promocao_doacao_voluntaria_sangue.pdf. Acesso em: 10 nov. 2020.

_____. Ministério da Saúde. saúde sexual e saúde reprodutiva. Disponível em: 2013. https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/saude_sexual_saude_reprodutiva. Acesso em: 02 de jan. 2021

_____. 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. **Manual Técnico para o Diagnóstico da infecção pelo HIV em adultos e crianças**. Brasília, DF, 2018. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/node/57787>. Acesso em: 17 nov. 2020.

_____. Ministério da Saúde. Doação de sangue é necessária para abastecer estoques em todo País. 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/pt-br/noticias/assistencia-social/2020/08/doacao-de-sangue-e-necessaria-para-abastecer-estoques-em-todo-pais>. Acesso em: 10 out. 2020.

Telelab. Sífilis Manual aula 2. Disponível em: https://telelab.aids.gov.br/moodle/pluginfile.php/22193/mod_resource/content/1/S%C3%ADfilis%20-%20Manual%20Aula%202. Acesso em 02 de jan. 2021

_____. Saúde e Vida. O que é sífilis? Disponível em: <https://www.saudeevida.com.br/o-que-e-sifilis/#:~:text=A%20s%C3%ADfilis%20%C3%A9%20classificada%20em,fases%3A%20latente%20tardia%20e%20terci%C3%A1ria.>> Acesso em: 05 de dez. 2020.

_____. Supremo Tribunal Federal. Proibição de doação de sangue por homens homossexuais é inconstitucional, decide STF. 2020. Disponível em: <http://portal.stf.jus.br/noticias/verNoticiaDetalhe.asp?idConteudo=443015&ori=1>. Acesso em: 25 nov. 2020.

BRITO, Ana Maria de; CASTILHO, Euclides Ayres de; SZWARCOWALD, Célia Landmann. AIDS e infecção pelo HIV no Brasil: uma epidemia multifacetada. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 34, n. 2, 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0037->

86822001000200010>.

CARRAZONE, Cristina F. V. et al. Importância da avaliação sorológica pré-transfusional em receptores de sangue. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 26, n. 2, 2004.

CHIGURUPATI, Pragati; MURTHY, K. Srinivasa. Automated nucleic acid amplification testing in blood banks: An additional layer of blood safety. **Asian Journal of Transfusion Science**, v. 9, n. 1, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4339944/>>. Acesso em: 12 nov. 2020.

DOURADO, Inês et al. Revisitando o uso do preservativo no Brasil. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 18, n. suppl1, 2015. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rbepid/v18s1/pt_1415-790X-rbepid-18-s1-00063.pdf>. Acesso em: 26 set. 2020.

FASTAG, Eduardo; STERNBACH, George; VARON, Joseph. Richard Lower: the origins of blood transfusion. **The Journal of Emergency Medicine**, 2013.

FIOCRUZ. **Fundação Oswaldo Cruz**. Conheça os requisitos necessários para doação de sangue. 2019. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/noticia/conheca-os-requisitos-necessarios-para-doacao-de-sangue>>. Acesso em: 10 set. 2020.

_____. Fundação Oswaldo Cruz. **Bio-Manguinhos**. Kit NAT HIV/HCV/HBV. 2020. Disponível em: <<https://www.bio.fiocruz.br/images/bm-bul-110-03-r--nat-hiv-hcv-hbv--controle-cr--.pdf>>. Acesso em: 15 nov. 2020.

HAPPYNESS. Argentina tira restrições e homossexuais finalmente podem doar sangue, 2015. Disponível em: <<https://www.hypeness.com.br/2015/10/argentina-retira-restricoes-e-homossexuais-finalmente-podem-doar-sangue/>>. Acesso em: 20 nov. 2020.

HCFMB. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu. **Manual de Transfusão Sanguínea para Médicos**. 2017. Disponível em: <<http://www.hcfmb.unesp.br/wp-content/uploads/2018/02/MANUAL-DE-TRANSFUS%C3%83O-SANGU%C3%8DNEA-PARA-M%C3%89DICOS-.pdf>>. Acesso em 20 nov. 2020.

HOFFBRAND, P. A. H.; MOSS, J. E. Pettit. Fundamentos em Hematologia, 6 ed., **Artmed**, 2013.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. População do Brasil. 2020. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/box_popclock.php>. Acesso em: 20 nov. 2020.

INCA. Instituto Nacional do Câncer. Relatório de Gestão 2019. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/acesso-a-informacao/relatorios-gestao>>. Acesso em: 20 out. 2020.

INSTITUTO HOC. História da Transfusão de Sangue. [2018?] Disponível em: <<https://www.institutohoc.com.br/historia-transfusao.html>>. Acesso em: 10 set. 2020.

JUNQUEIRA, Pedro C.; ROSENBLIT, Jacob; HAMERSCHLAK. História da Hemoterapia no Brasil. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 27, n. 3, 2005. Disponível em: <<https://www.scielo.br/pdf/rbhh/v27n3/v27n3a13.pdf>>. Acesso em: 30 out. 2020.

KAMEDA, Koichi; CORREA, Marilena C. D. V.; CASSIER, Maurice. A incorporação do teste diagnóstico baseado na amplificação de ácidos nucleicos (NAT) para triagem de sangue no SUS: arranjos tecnológicos para a nacionalização do “NAT brasileiro”. **Revista de Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 28, n. 1, 2018.

MARTINS, Thalita Soares; NÓBREGA, Juliana Oliveira de Toledo. Segurança transfusional no Brasil: dos primórdios ao NAT. Brasília: **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, 2018, 12p. Disponível em: <<http://www.rbac.org.br/artigos/seguranca-transfusional-no-brasil-dos-primordios-ao-nat/#:~:text=No%20Brasil%2C%20sua%20utiliza%C3%A7%C3%A3o%20come%C3%A7ou,as%20amostras%20de%20sangue%20doadas.>>>. Acesso em: 30 out. 2020.

NETO, Cesar de Almeida *et al.* O papel do médico na redução do risco residual da transmissão do vírus da imunodeficiência humana (HIV) por transfusão de sangue e hemocomponentes. **Revista Diagnóstico e Tratamento**, v. 14, n. 2, 2009.

PEREIRA, Ana Maria B; NASCIMENTO, Flávia R. F. Prevalência de HIV entre doadores de sangue no banco de sangue do Maranhão. DST – **Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**, v. 16, n. 4, 2004.

ROCHA, Jessé Ribeiro. Histórico, evolução e correlação da transfusão sanguínea com os principais animais domésticos: Revisão Literária. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**, v. 7 n. 3, 2009.

_____, Gustavo Machado *et al.* Sexo anal receptivo desprotegido entre homens que fazem sexo com homens, Belo Horizonte, MG. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 23, n. 4, 2013.

VAZ, Mirela Mara de Oliveira Lima Leite. A quimioluminescência na quantificação da penetração de componentes antioxidantes do extrato de açaí na pele. 2013. 77 f., il. Dissertação (Mestrado em Medicamentos e Cosméticos) — **Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP**, São Paulo, 2013.