

CESAR DE ALMEIDA NETO

**Perfil epidemiológico de doadores de sangue com  
diagnóstico sorológico de sífilis e HIV**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo para obtenção do título  
de Doutor em Ciências

Área de Concentração: Hematologia  
Orientadora: Profa. Dra. Ester Cerdeira Sabino

São Paulo  
2007

CESAR DE ALMEIDA NETO

**Perfil epidemiológico de doadores de sangue com  
diagnóstico sorológico de sífilis e HIV**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo para obtenção do título  
de Doutor em Ciências

Área de Concentração: Hematologia  
Orientadora: Profa. Dra. Ester Cerdeira Sabino

São Paulo  
2007

*Você faz suas escolhas, e suas escolhas fazem você.*

**Steve Beckman**

*Toda observação científica é uma observação polêmica.*

**Gaston Bachelard**

*O sonho representa a realização de um desejo.*

**Sigmund Freud**

Esta trabalho é dedicado:

A minha amada esposa Maristela que ensinou-me que não se chega a nada no mundo sem paixão e, que acima de tudo, me faz feliz.

As minhas queridas filhas, Isadora e Clarissa, que moram no meu coração e são motivo de orgulho e felicidade em cada momento da minha vida.

A minha mãe Regina que ensinou-me o valor da perseverança, da honestidade e do trabalho, e ao meu pai José César, que ensinou-me a ponderar e, acima de tudo, a acreditar que os sonhos podem se realizar.

Aos meus sogros Antônia e Eronildes, que com sua humildade e fé em Deus construíram uma linda família e ajudaram-me a construir a minha.

Ao meu exemplar e saudoso tio Dr. José Thomas Vilela Viera (*in memoriam*), que nunca mediu esforços para fazer o bem a todos que dele necessitaram.

## **AGRADECIMENTOS**

*A Prof. Dra. Ester Cerdeira Sabino, pelo incentivo, estímulo e liberdade em todos os momentos em que este trabalho foi desenvolvido.*

*Ao Prof. Dr. Dalton de Alencar Fischer Chamone, por criar todas as condições para o aprimoramento científico dentro da Fundação Pró-Sangue e na Universidade de São Paulo e pela sua luta incansável em prol da Hemoterapia.*

*Ao Prof. Dr. Pedro Enrique Dorlhiac-Llacer, pela sua disposição em manter a Fundação Pró-Sangue como um centro de excelência nacional e internacional.*

*Ao Dr. Alfredo Mendrone Junior, pela sua amizade, apoio, confiança e exemplo, desde a Residência Médica no Hospital do Servidor Público Estadual, até os dias atuais, em que trabalhamos juntos na FPS/HSP.*

*Aos meus amigos e mentores, Edward L. Murphy e William MacFarland, divisores de água na minha vida acadêmica, por terem apostado que nosso trabalho daria bons frutos.*

*A equipe do Center for AIDS Prevention Studies (CAPS), George Rutherford, Jeffrey Mandel, Sanny Chen, Debbie Bain-Brickley, Kimberly Page-Shaffer, Krysia Lindan, Naoki Onizuka e Ritu Sehgal, pelas sugestões, análises estatísticas, ensinamentos e acima de tudo amizade que foram fundamentais na elaboração deste trabalho.*

*Aos colegas da Divisão de Medicina Transfusional, Dra. Aline Maria Monteiro, Dr. Anésio Vieira, Dra. Cynthia Araujo Arraes, Dra. Érica Okazaki, Dra. Fátima Aparecida Hangai Nogueira, Dra. Fernanda Maria Santos, Dra. Helena Sabino Fernandes, Dra. Mary Isabel Pedroso, Nelson Hidekazu Tatsui, Dra. Sandra Cristina Miyaji, pelos seus pequenos e grandes favores que tornaram as dificuldades do dia-a-dia muito menores.*

*Aos médicos e funcionários do Hospital Nove de Julho, em especial, Dr. Anis Ganme, Dr. Jorge Nadra Ghaname, Dra. Fabiana Ghaname Ama, Dr. Marcelo de Carvalho Braga e Dra. Mirianceli Coelho Mendonça, por todo o apoio, amizade e carinho recebido para que mais este sonho se tornasse realidade.*

*A Dra. Edna Strauss, Dr. Sérgio Bydlowski e Dr. Élbio D'Amico, pelas valiosas sugestões para aprimorar este estudo.*



*A equipe de Tecnologia da Informação da FPS/HSP, nas pessoas do Sr. Marcelo Nunes, Sr. Mário dos Santos Cunha e Sr. Ricardo Resende de Mendonça, pela colaboração na obtenção dos dados desta pesquisa.*

*Ao Prof. Dr. Michael P. Busch, pelo apoio e amizade recebidos durante minha breve passagem pelo Blood System Research Institute, São Francisco, Califórnia, EUA e pela sua grande contribuição no estudo das doenças transmissíveis pelo sangue.*

*Aos amigos Camila Hearst e Norman Hearst, pelos sábios conselhos e pelo entusiasmo que sempre demonstram a cada novo projeto.*

*A secretária do Departamento de Hematologia, Terezinha dos Anjos Oliveira, pela sua simpatia, eficiência e amizade.*

*A Profa. Lucia Capuani pela cuidadosa revisão de português desta tese.*

*Ao Sr. Reinaldo Martins Ernesto pelos importantes ensinamentos para formatação deste trabalho.*

*Aos funcionários da Biblioteca da FMUSP, em especial, Valéria Vilhena Lombardi, pela atenção e profissionalismo na montagem da ficha catalográfica deste estudo.*

*A todos os funcionários da Divisão de Medicina Transfusional e da Divisão de Sorologia da FPS/HSP, pelo excelente trabalho que desempenham e pela paciência e atenção que sempre me dedicaram.*

*Aos doadores de sangue e pacientes atendidos pela FPS/HSP, pela inestimável contribuição e confiança no nosso trabalho.*

## **Normalização adotada**

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2a ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

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

## SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e símbolos

Lista de siglas

Lista de figuras

Lista de Tabelas figuras

Resumo

Summary

1	INTRODUÇÃO.....	01
1.1	Aspectos históricos da transfusão sangüínea e da segurança transfusional.....	01
1.2	Segurança transfusional na era do HIV.....	09
1.3	Sífilis e segurança transfusional.....	23
2	OBJETIVOS.....	31
2.1	Estudo caso-controle do perfil do doador de sangue HIV positivo.....	31
2.2	Estudo transversal comparativo do doador de sangue com testes sorológicos reativos para sífilis.....	32
3	ESTUDO CASO-CONTROLE DO PERFIL DO DOADOR DE SANGUE HIV POSITIVO.....	33

3.1	Casuística e Método.....	34
3.1.1	Desenho do estudo.....	34
3.1.2	Casuística.....	35
3.1.2.1	Casos.....	35
3.1.2.2	Controles.....	36
3.1.3	Medidas.....	38
3.1.4	Análise estatística.....	40
3.1.5	Métodos laboratoriais.....	40
3.2	Resultados.....	42
4	ESTUDO TRANSVERSAL COMPARATIVO DO DOADOR DE SANGUE COM TESTES SOROLÓGICOS REATIVOS PARA SÍFILIS.....	51
4.1	Casuística e Método.....	52
4.1.1	Desenho do estudo.....	52
4.1.2	Casuística.....	53
4.1.3	Medidas.....	55
4.1.4	Análise estatística.....	56
4.1.5	Métodos laboratoriais.....	56
4.2	Resultados.....	58
5	DISCUSSÃO.....	67
6	CONCLUSÕES.....	95
7	REFERÊNCIAS.....	99

Apêndice

## LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

anti-HBc	anticorpos contra o core do vírus da hepatite B
anti-HCV	anticorpos contra o vírus da hepatite C
dez.	dezembro
dr.	doutor
dra.	doutora
ed.	edição
et al.	e outros
HBsAg	antígeno de superfície do vírus da hepatite B
jan.	janeiro
p.	página
profa.	professora
v.	volume
<i>T.</i>	treponema
HIV+	HIV soropositivo
HIV-	HIV soronegativo
≥	maior ou igual
<	menor

## LISTA DE SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AOR	Razão de chance ajustada
CD	Cluster of Differentiation
CDC	Center for Disease Control
CTA-AIDS	Centro de Testagem e Aconselhamento para o HIV/AIDS
DST	Doença Sexualmente Transmissível
DNA	Ácido Desoxirribonucléico
EUA	Estados Unidos da América
FPS/HSP	Fundação Pró-Sangue – Hemocentro de São Paulo
FTA-abs	Fluorescent Treponemal Antibody Absorption Test
HCV	Vírus da Hepatite C
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HIV/AIDS	Vírus da Imunodeficiência Humana/Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
HSH	Homem que mantém/manteve relação sexual com outro homem
HTLV	Vírus T-Linfotrópico Humano
IC	Intervalo de Confiança
MHA-TP	Microhemmaglutination Test for Treponema Pallidum

NAT	Teste de Ácido Nucléico
OR	Razão de chance
PCR	Reação de Polimerização em Cadeia
PK-TP	Teste Treponêmico Automatizado – Sistema Olympus
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Ministério da Saúde - Brasil
RPR	Rapid Plasma Reagin
UDIV	Usuário de Drogas Intravenosas
VDRL	Veneral Disease Research Laboratory
WB	Western Blot



## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Fluxograma dos resultados da triagem sorológica em doadores de sangue da Fundação Pró-Sangue/Hemocentro de São Paulo – jan. 1999 e dez. 2003..... 46
- Figura 2 - Fluxograma da triagem sorológica para sífilis realizada na Fundação Pró-Sangue/Hemocentro de São Paulo – jan. 1999 e dez. 2003 ..... 61

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Idade e escolaridade numa população de doadores de sangue HIV positivos e negativos, estratificados por sexo, da Fundação Pró-Sangue/Hemocentro de São Paulo - jan. 1999 e dez. 2003.....	47
Tabela 2	Fatores de risco para HIV numa população de doadores de sangue HIV positivos e negativos, estratificados por sexo, da Fundação Pró-Sangue/Hemocentro de São Paulo - jan. 1999 e dez. 2003.....	48
Tabela 3	Marcadores sorológicos para doenças transmissíveis por transfusão numa população de doadores de sangue HIV positivos e negativos estratificados por sexo, da Fundação Pró-Sangue/Hemocentro de São Paulo - jan. 1999 e dez. 2003.....	49

Tabela 4	Correlações independentes da soropositividade do HIV numa população de doadores de sangue do sexo masculino e feminino da Fundação Pró-Sangue/Hemocentro de São Paulo - jan. 1999 e dez. 2003.....	50
Tabela 5	Sexo e idade em doadores de sangue com sífilis recente e pregressa da Fundação Pró-Sangue/Hemocentro de São Paulo - jan. 1999 e dez. 2003.....	62
Tabela 6	Categoria da doação e número de doações prévias em doadores de sangue com sífilis recente e pregressa da Fundação Pró-Sangue/Hemocentro de São Paulo - jan. 1999 e dez. 2003.....	63
Tabela 7	Comportamento sexual, associação com sorologia reagente para HIV, histórico de doença sexualmente transmissível, tratamento e sintomas de sífilis em doadores de sangue com sífilis recente e pregressa da Fundação Pró-Sangue / Hemocentro de São Paulo - jan. 1999 e dez. 2003.....	64
Tabela 8	Variáveis independentes entre doadores de sangue com sífilis recente atendidos na Fundação Pró-Sangue/Hemocentro de São Paulo - jan 1999 e dez 2003.....	65

## RESUMO

Almeida Neto, C. *Perfil epidemiológico de doadores de sangue com diagnóstico sorológico de sífilis e HIV* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007. 113p.

O estudo do perfil de doadores de sangue com sorologias alteradas é essencial para direcionar a triagem clínica e sorológica nos serviços de hemoterapia e as políticas de sangue que, em última análise, vão se refletir na segurança do sangue disponível para nossa comunidade. O perfil dos doadores de sangue com diagnóstico sorológico de sífilis foi avaliado através de um estudo transversal no qual doadores de sangue com sífilis recente (n=278) foram comparados com doadores com sífilis pregressa (n=2 161). O perfil de doadores de sangue portadores do HIV foi avaliado através de um estudo caso-controle, no qual doadores de sangue confirmadamente positivos para o HIV (n=272) foram comparados com um grupo controle de doadores com resultado falso-positivo no teste de triagem para HIV (n=468). Ambos os estudos foram realizados entre janeiro de 1999 e dezembro de 2003. Os dados demográficos, categorias de doação, número de doações prévias, potenciais fatores de risco para as infecções estudadas, comportamento sexual e associação com os demais marcadores de triagem sorológica foram avaliados em entrevistas pós-doação, por ocasião da notificação dos doadores acerca de seu status sorológico. Os fatores de risco para HIV que deveriam ter gerado a recusa dos doadores foram relatados por 48,9% dos casos e 9,4% dos controles. Na análise multivariada os preditores de infecção pelo HIV em homens foram: homem que mantém/manteve relação sexual com outro homem, pagar ou receber dinheiro por sexo, dois ou mais parceiros sexuais nos últimos 12 meses, passado de doença sexualmente transmissível e positividade nos testes anti-HCV e anti-HBc total. Entre as mulheres, parceiro sexual usuário de drogas intravenosas, parceiro sexual com cinco ou mais parceiras nos últimos 12 meses ou sexo com prostitutas e dois ou mais parceiros nos últimos 12 meses foram associados à infecção pelo HIV. Quanto aos doadores de sangue com marcadores sorológicos para sífilis, estes eram predominantemente heterossexuais masculinos. Doadores com sífilis pregressa eram mais velhos, na maioria das vezes, doadores vinculados e uma porcentagem importante deles referiram estilo de vida de risco no passado. Doadores com sífilis recente eram mais jovens, em sua maioria, doadores altruístas, apresentaram mais relatos de orientação homossexual

ou bissexual e uma associação com o HIV 18 vezes maior do que aqueles com sífilis pregressa. Na análise multivariada os fatores de risco associados com sífilis recente foram: idade mais jovem, duas doações prévias, homem que mantém/manteve relação sexual com outro homem, dois ou mais parceiros sexuais nos últimos 12 meses e positividade confirmada no teste de HIV. Conclui-se que: um número substancial de doadores de sangue infectados pelo HIV nega fatores de risco que deveriam ter gerado recusa na triagem clínica; homem que mantém/manteve relação sexual com outro homem continua sendo o maior preditor da infecção pelo HIV na população estudada; doadores com sífilis recente constituem um grupo com atividades sexuais de risco em relação às demais doenças sexualmente transmissíveis e à doação de sangue; doadores de sangue vinculados e posteriormente fidelizados são preferíveis aos altruístas.

Descritores: Doadores de sangue; Perfil de saúde; HIV; Sífilis/diagnóstico; Testes sorológicos; Fatores de risco.

## SUMMARY

Almeida Neto, C. *Epidemiological profile of blood donors with serologic diagnosis of syphilis and HIV* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2007. 113p.

The study of the epidemiological profile of seropositive blood donors is essential to improve blood banks pre-donation and serologic screenings and guide blood safety policies. The profile of blood donors with serologic diagnosis of syphilis was studied in a retrospective cross-sectional study in which blood donor with recent syphilis (N=278) were compared to blood donor with past disease (N=2 161). The profile of blood donors HIV seropositive was studied in a case-control study in which HIV infected blood donor cases (N=272) were compared to HIV false positive blood donor controls (N=468). Both studies were conducted between January, 1999 and December, 2003. Demographic characteristics, category of donation, number of previous donations, potential risk factors for syphilis and HIV infection, number of previous donations, sexual behavior and reactivity on other serologic screening tests were assessed after donation when donors returned to be notified about their serologic status. Risk factors used as donor deferral criteria were reported by 48.9% of cases and 9.4% of controls during post-donation counseling. In multivariate analysis, male cases were significantly more likely to report male-male sex, a previous sexual transmitted disease diagnosis, exchanging money for sex and two or more partners in the past 12 months. HIV-positive male donors were also more likely to be anti-HCV and HBV core antibody reactive. Female cases were more likely to report an intravenous drug user partner, a sexual partner with multiple sex partners or who had a history of sex with a sex worker, and two or more partners in the past 12 months. Syphilis seropositive blood donors were predominantly heterosexual males. Donors with past syphilis were more likely to be older, replacement donors and part of them referred past of high risk behavior when compared to those with past disease. On the other hand, donors with recent syphilis were younger, the majority of them community donors, referred male-male sex more frequently and presented an association with HIV 18 times higher when compared to those with past disease. In multivariate analyses factors associated with recent infection for syphilis included younger ages, two previous donations, male-male sex, two or more sexual partners in the last 12 months and HIV seropositivity. In

conclusion, a substantial number of HIV infected donors reported a risk factor that could have been identified in the pre-donation screening, male-male sexual behavior was still the strongest determinant of HIV status in the studied population, blood donors with recent syphilis represent a group of high risk sexual behavior in relation either to blood donation or to acquire other sexually transmitted diseases, it is a reasonable approach to enhance efforts to retain qualified replacement donors in the pool of repeat donors as a safe resource for the blood supply.

Descriptors: Blood Donors; Health Profile; HIV; Syphilis/diagnosis; Serologic Tests; Risk factors.

---

## **1 INTRODUÇÃO**

### **1.1 ASPECTOS HISTÓRICOS DA TRANSFUÇÃO SANGÜÍNEA E DA SEGURANÇA TRANSFUSIONAL**

O homem pré-histórico já apresentava preocupações a respeito do sangue. Pinturas rupestres mostram desenhos de homens alvejados por flechas que apresentaram hemorragias fatais (1). Como o homem pré-histórico caçava para alimentar-se e enfrentava diversos inimigos e situações de risco, hemorragias fatais, dele ou dos inimigos, eram lugar comum naquela era de violência. Portanto, o sangue era reconhecido como fonte da vida e celebrado em rituais ancestrais (2).

Em Levíticos 17:11 encontramos a referência de que “a vida está no sangue” e na China antiga, cerca de 100 anos antes de Cristo, Neiching cita que “no sangue encontra-se a alma” (2). Índios pré-colombianos cortavam-se para perder o sangue e o poder, como punição num ritual de auto-mutilação (3). Os antigos egípcios tomavam banhos de sangue para recuperar-se de doenças



e os romanos, para curar a epilepsia, bebiam sangue dos gladiadores que tombavam durante uma batalha (4).

O primeiro relato apócrifo de transfusão sangüínea faz parte da legendária história do Papa Inocêncio VIII. Em 1492, no seu leito de morte, um médico na tentativa de salvar a vida do Papa, retirou todo o sangue de três crianças com 10 anos de idade e o transfundiu no Papa. As crianças morreram logo após a sangria e parece que a medida não foi suficiente para salvar a vida do pontífice. Algumas versões do século XIX apontam que o sangue foi transfundido, outras que foi usado para preparar uma poção ingerida pelo Papa moribundo. De qualquer maneira, não há evidências que comprovem que o Papa Inocêncio VIII haja recebido sangue por qualquer via (5). Ainda, somente no século XVII com a percepção de que o sangue circula dentro de vasos sangüíneos, os experimentos transfusionais tiveram início (6).

Em 1642, George von Wahrendorff injeta vinho intravenoso em cães (7), e em 1656, Christopher Wren e Robert Boyle injetam ópio pela mesma via também em cães (8). A primeira transfusão sangüínea da história foi realizada por Richard Lower em fevereiro de 1665 e publicada em novembro de 1666. Lower descreve a bem sucedida transfusão direta da artéria carótida de um cão para a veia jugular de outro. Ao final da transfusão o cão doador estava morto e o receptor corria com vivacidade, mais ativo e vigoroso em conseqüência de ter recebido o sangue do outro animal. Este experimento forneceu as bases para a primeira transfusão sangüínea animal-homem realizada por Jean Baptiste Denis em junho de 1667. Naquela ocasião, Denis transfundiu o sangue de uma ovelha

em um menino de 15 anos. Embora numa época de renascimento das idéias científicas, o sangue ainda era visto com poder rejuvenecedor e as indicações das transfusões eram muito incertas. Denis preferiu transfundir o sangue de um animal para um menino ponderando a questão da segurança, pois segundo o médico, o sangue animal era livre das impurezas humanas. De modo irônico, os sintomas que o menino apresentava eram provavelmente relacionados a uma anemia grave e, pelos relatos do autor, o paciente apresentou uma melhora do quadro clínico, curiosamente sem nenhuma evidência de eventos adversos. Especula-se que a hemoglobina da ovelha tenha sido capaz de aumentar temporariamente a oxigenação do paciente. Embora os dois primeiros pacientes transfundidos por Denis não apresentaram eventos adversos o terceiro e o quarto foram à óbito. O último, Anthony du Mauroy, era um homem de 34 anos com comportamento maniaco. Ao receber a segunda transfusão de sangue de um bezerro apresentou uma clássica reação transfusional hemolítica. Denis foi julgado e processado por má prática e a corte francesa determinou que transfusões de sangue não poderiam ser feitas em humanos a menos que fossem autorizadas pela Faculdade de Medicina de Paris. Posteriormente as transfusões sangüíneas foram proibidas na França e Inglaterra e entraram em declínio por 150 anos (9).

Somente em 1818, James Blundell descreve em detalhes uma série de experimentos animais nos quais as transfusões sangüíneas poderiam ser realizadas através de seringas e categoricamente declara que somente o sangue humano poderia ser utilizado para transfusões em humanos. Um

pequeno passo acertado em direção à segurança transfusional foi dado. O primeiro relato de uma transfusão de sangue bem sucedida em humanos, com sangue humano, ocorreu em setembro de 1818 em um doente com obstrução do piloro secundária a um carcinoma. Apesar da melhora inicial, ele morreu dois dias após a transfusão. No total, Blundell realizou 10 transfusões das quais cinco foram bem sucedidas; quatro para casos de hemorragia pós-puerperal. As publicações de Blundell mostraram que sangue animal não pode ser usado em humanos e estabeleceu bases racionais para as indicações transfusionais. Porém, Blundell encontrou uma grande dificuldade no processo transfusional por ele elaborado. Mesmo utilizando-se aparelhos para realizar as transfusões, o sangue do doador coagulava ao entrar em contato com a superfície fria dos equipamentos. Muitos relatos de reações transfusionais realizadas em anos posteriores a Blundell foram creditados a formação de coágulos no sangue transfundido, quando na verdade poderiam ser secundárias à incompatibilidade sangüínea (9).

Em 1869, Braxton-Hicks realiza diversas transfusões sangüíneas em mulheres com sangramento obstétrico usando sangue anticoagulado com soluções de fosfato. A maior parte delas estavam em estado terminal e invariavelmente todas foram a óbito (10). Alguns cientistas da época tentaram trazer em voga novamente o uso de transfusões animal-homem. Ponfick e Landois colocam um ponto final nesta discussão através de estudos que demonstram hemólise das hemácias animais por soro humano quando das transfusões heterólogas (7). De maneira ainda mais bizarra, entre 1873 e 1880,

a transfusão de leite de vaca, cabra e humano foram realizadas como substitutos do sangue (11). Conduta somente sucumbida após a introdução da solução salina como repositor volêmico (12).

Em 1900 a história da hemoterapia mudou graças a descoberta dos grupos sanguíneos A, B e C, este último posteriormente denominado O, por Karl Landsteiner e do grupo AB por Decastello e Sturli (13). Landsteiner além de ganhar o prêmio Nobel pela sua descoberta, uma das mais notáveis do século XX, deu nome também a uma categoria do prêmio. Em 1905, Alex Carrel, outro ganhador do Prêmio Nobel, descreve a técnica de anastomose vascular término-terminal para realizar transfusões (14). Posteriormente, Crile (15) introduz o uso de uma cânula, para executar transfusões braço-a-braço, aperfeiçoada por Bernhaim (16). As transfusões braço-a-braço não eram isentas de complicações, mas foram um marco na história da hemoterapia devido a eficácia na transferência de sangue de um doador para um receptor.

Reuben Ottenberg foi o primeiro a reconhecer a importância dos achados de Landsteiner e sua aplicabilidade nas transfusões braço-a-braço iniciando em 1907 a realização de provas de compatibilidade pré-transfusionais. Além disto, ele observa o carácter hereditário dos grupos sanguíneos e reconhece a utilidade de doadores sanguíneos do grupo O (17).

Vários avanços na imunohematologia ocorreram nas décadas seguintes. O sistema M, N e P foi descrito entre 1927 e 1947 (13). O sistema Rh foi descoberto em 1939 por Levine e Stetson (18). Conseqüentemente, a

introdução da imunoglobulina anti-Rh na prevenção da doença hemolítica do recém-nascido foi um dos maiores ganhos em saúde pública do século XX.

As duas guerras mundiais foram o estímulo necessário para a mudança das transfusões diretas para indiretas. Com a descoberta dos anticoagulantes e da possibilidade de se preservar sangue em geladeira a doação pôde, pela primeira vez, ser separada da transfusão em relação ao tempo e espaço. O primeiro banco de sangue foi criado durante a Guerra Civil Espanhola e coletou 9.000 litros de sangue entre 1936 e 1939. Posteriormente, diversos hospitais organizaram seus bancos de sangue (19). Durante a II Guerra Mundial, Cohn iniciou o processo de obtenção dos derivados sangüíneos e no pós-guerra já era possível a obtenção de fatores anti-hemofílicos (20). Todavia, somente em 1965 Pool descobre que o fator VIII poderia ser obtido a partir da fração crioprecipitada do plasma e utilizado de maneira eficaz no tratamento da hemofilia (21). O crioprecipitado marcou o início da “Era de Ouro” no tratamento da hemofilia que de certa forma terminou de maneira dramática e abrupta com o aparecimento do vírus da AIDS nos anos 80, dando lugar a uma transformação radical nos serviços de hemoterapia.

Ottenberg no início do século previu que as transfusões de sangue iriam tornar-se tão corriqueiras nos anos vindouros que causariam um grande impacto econômico, devido à necessidade de pagar cada vez mais doadores profissionais. Após o estabelecimento dos bancos de sangue em todo o mundo o número de transfusões sangüíneas realmente cresceu em escala exponencial. Contudo, as transfusões que salvavam tantas vidas apresentavam

---

um poderoso viés ainda não revelado: as doenças transmissíveis por sangue. Em 1943, Beeson apresenta o primeiro relato de hepatite pós-transfusional (22). Em 1965, Blumberg descreve o antígeno Austrália, abrindo novos horizontes para o reconhecimento da hepatite B (23). A hepatite A foi reconhecida em 1973 (24) e a hepatite C, mais tardiamente, somente em 1989 (25). Contudo, somente a epidemia de AIDS foi capaz de mobilizar a sociedade em busca de transfusões cada vez mais seguras, salvando vidas e não transmitindo doenças. O primeiro caso de AIDS transfusional foi descrito em uma criança de 20 meses por Amman et al. em 1983 nos EUA (26). No mesmo ano o HIV foi identificado (27, 28). No ano seguinte, Curran et al. confirmam que a AIDS pode ser transmitida através de transfusões sangüíneas (29) e o primeiro teste efetivo para a detecção de anticorpos anti-HIV foi descrito (30).

Curiosamente, conforme as transfusões aumentavam em número, a transmissão de doenças por sangue tornava-se mais evidente. O aparecimento das doenças transmissíveis por sangue, especialmente da AIDS, levou a uma nova transformação dentro da hemoterapia. Os serviços deixaram de ser apenas banco de sangue e tornaram-se serviços de medicina transfusional, incorporando o estudo das doenças transmissíveis e de outras disciplinas clínicas nas rotinas hemoterápicas. Uma verdadeira revolução pôde ser observada em poucos anos. A mudança de doadores pagos para doadores voluntários, o incentivo às doações autólogas, o uso de fatores de crescimento, o rigor exigido nas indicações transfusionais, o aprimoramento de testes de triagem sorológica, a produção industrial de hemoderivados, a formação de

Hemocentros com caráter não somente assistencial como educativo, a padronização dos processos, e uma efetiva participação da sociedade em diversas etapas do ciclo do sangue. Em suma, todos estes esforços tornaram-se necessários para tornar o sangue o fluido da vida, assim como acreditavam nossos ancestrais.

---

## 1.2 SEGURANÇA TRANSFUSIONAL NA ERA DO HIV

Os primeiros casos de AIDS forma descritos em homossexuais masculinos em 1981 (31-33). Desde o primeiro caso de HIV/AIDS transfusional descrito em 1983 (26), o combate à transmissão do HIV através de transfusões sangüíneas, tornou-se a maior prioridade dentro da medicina transfusional.

Originalmente chamado de vírus linfotrópico das células-T tipo III, designado pela sigla HTLV-III, ou vírus associado à linfadenopatia, LAV, em 1987 houve um acordo entre virologistas para designar este agente como vírus da imunodeficiência humana tipo 1 ou HIV-1 (34). O HIV é um retrovírus da subfamília Lentiviridae, possui um ácido ribonucléico e a enzima transcriptase reversa responsável pela formação do ácido desoxirribonucléico complementar ao RNA viral, que se integra dentro do genoma do hospedeiro (35). O HIV causa morte prematura da célula do hospedeiro e tem replicação rápida, além disso, possui grande variabilidade genética. Existem dois tipos de HIV, o HIV-1 e o HIV-2. O HIV-1 é responsável pela quase totalidade das infecções no continente americano e europeu e é subdividido em três grupos conhecidos como M (“Major”), no qual estão as cepas que predominam na população



mundial; o grupo O (“Outlier”); e o grupo N (Novo ou Não-M-não-O). O HIV-2 ocorre principalmente no continente africano, tem infectividade e patogenicidade menor do que a observada para o HIV-1, e é classificado em oito grupos denominados de A-H (36). As vias de contaminação são parenterais, sexuais e verticais. A eficácia da transmissão do HIV varia, dependendo da forma de contaminação. Por transfusão sanguínea a transmissão do HIV é superior a 90% (37). Embora raros, há relatos de transfusões sanguíneas de doadores infectados com o HIV que não resultaram em infecção do receptor (38-40). Ferreira e Neil recentemente descreveram a transmissão do HIV por concentrado de plaquetas de um doador infectado e não transmissão pelo concentrado de hemácias. Acredita-se que esta discrepância ocorra devido a carga viral e /ou número de linfócitos no hemocomponente e tempo de estoque (41). Zanetti et al. (42) descreveram um caso de receptor transfundido com uma unidade de concentrado de hemácias coletado de um doador infectado pelo HIV, no período de “janela imunológica”, que apresentava HIV-RNA positivo e anti-HIV negativo, que não desenvolveu esta infecção. O papel da imunidade do hospedeiro associado a baixa carga tumoral parece ter sido fundamental para a não transmissão do HIV transfusional.

O HIV infecta preferencialmente os linfócitos T CD4-positivos dos linfonodos e demais tecidos linfóides. Após a infecção primária, o HIV replica-se e dissemina-se inicialmente como vírions livres; entre 10 dias a três semanas após a infecção, a viremia é detectada no plasma. Durante este tempo, cerca

---

de 60% das pessoas agudamente infectadas desenvolvem uma síndrome caracterizada por sintomas gripais, febre, aumento dos linfonodos, dor de garganta, rash cutâneo, dor muscular e articular, acompanhados ou não de cefaléia, diarreia e vômito. Quando há o aparecimento de anticorpos, a infecção entra em uma fase latente; entretanto a replicação e disseminação viral continuam. Durante este período, o vírus pode ser transmito pelo sangue ou secreções.

O portador do HIV pode permanecer assintomático por cerca de 10 a 12 anos na ausência de tratamento. Após anos de infecção assintomática, tanto a viremia plasmática quanto a porcentagem de linfócitos T infectados aumentam. A perda da função imune decorrente das alterações dos linfócitos T leva a uma disfunção da ativação da imunidade e da secreção de citocinas. Por vezes há um acentuado decréscimo no número de linfócitos CD4 positivos, e a grande maioria dos indivíduos sucumbem às infecções oportunistas conseqüentes à profunda imunossupressão (43).

Nos portadores do HIV, a contagem da carga viral e das células CD4 positivas são parâmetros relevantes que norteiam as condutas terapêuticas. O sistema de classificação da AIDS, de acordo com o CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) (44), é baseado na contagem de células CD4 (< que 200/ $\mu$ l define AIDS), a presença ou ausência de sintomas sistêmicos e na existência de qualquer uma das 26 condições clínicas que definem a AIDS, como o Sarcoma de Kaposi, linfoma de Sistema Nervoso Central e infecções

---

oportunistas letais, por fungos e parasitas, sendo a mais comum a pneumonia por *Pneumocystis carinii*.

Os avanços no tratamento do HIV e de suas infecções oportunistas aumentaram dramaticamente a sobrevivência destes doentes. Porém, para a maioria dos doentes com AIDS, o acesso universal a estes medicamentos ainda não é uma realidade.

Desde seu reconhecimento em 1981, a epidemia de AIDS já levou à morte mais de 25 milhões de pessoas, tornando-se uma das epidemias mais destrutivas da história da humanidade. Apesar dos avanços obtidos, em 2006, 2,9 milhões de pessoas foram a óbito em decorrência da AIDS e 380 000 destas eram crianças com menos de 15 anos. Estima-se que, mundialmente, mais de 4 milhões de pessoas foram infectadas com o HIV e o total de indivíduos vivendo com este vírus tenha atingido o seu maior índice, cerca de 40 milhões de pessoas em 2006. Na América Latina, o número de pessoas vivendo com o HIV é estimado em 1,7 milhão, um terço destes no Brasil, 65 000 pessoas foram a óbito em decorrência da AIDS e 140 000 foram infectadas em 2006. Em números absolutos, Argentina, Brasil, Colômbia e México são os países com maior número de casos, mas as maiores prevalências são vistas em pequenos países tais como El Salvador, Panamá, Belize, Guatemala e Honduras, nos quais aproximadamente 1% a 2,5% dos adultos estão infectados (45). A epidemia de HIV/AIDS na América Latina é decorrente de uma combinação de fatores de risco sendo os mais frequentes o sexo inseguro entre homens, e entre mulheres e homens, seguidos do uso de drogas injetáveis. Em

quase todos os países da América Latina, as mais altas prevalências de HIV são encontradas em homens que mantêm relação sexual com outros homens (HSH), com prevalência estimada variando de 2% a 28%. A segunda população com maior prevalência de HIV na América Latina é a de prostitutas, com prevalências que variam de 0% a 6,3% (46). Sexo entre homens responde por 25-35% dos casos de AIDS notificados no Brasil, Argentina, Bolívia, Guatemala e Peru. No Brasil especificamente a epidemia de HIV/AIDS vem crescendo entre as mulheres e em pessoas vivendo em condições de pobreza (47).

Em relação à transmissão do HIV por transfusão, entre 1980 e 1992, houve 880 notificações no Brasil, porém o número de pacientes infectados certamente foi superior ao número de casos notificados. Estatísticas mais recentes mostram que em 2004, 37 casos de HIV transfusional foram notificados no Brasil (48). Todavia a verdadeira incidência de HIV transfusional permanece incerta em nosso meio. A incidência tanto pode ser subestimada, tendo em vista que doentes que recebem transfusões de sangue via de regra são mais graves com maior probabilidade de morte, quanto superestimada, pois a notificação para os órgãos competentes não exige rastreabilidade e confirmação da infecção também no doador.

De qualquer maneira, houve um importante decréscimo no número de casos notificados de HIV transfusional em nosso país na última década em relação à de 80. Dentre os fatores que contribuíram de maneira direta ou indireta para este declínio, os principais são: a melhora da triagem sorológica, a

---

normatização da triagem clínica, a fidelização de doadores de repetição, a implantação do controle de qualidade e a informatização dos serviços.

O teste utilizado para a identificação da infecção pelo HIV é de extrema importância para a medicina transfusional, não somente na triagem de doadores como na notificação e aconselhamento dos soropositivos, e no diagnóstico de pacientes infectados. O primeiro teste imunoenzimático utilizado na triagem de doadores em bancos de sangue foi licenciado em 1985 pelo FDA. O EIA de primeira geração era um lisado viral, obtido por propagação em linhagem de células purificadas, rompidas, inativadas e utilizadas para sensibilização da fase sólida de ensaios, com alta sensibilidade, mas baixa especificidade quando aplicado em populações de baixo risco de infecção pelo HIV. Portanto, este teste garantia a segurança do sangue às custas da preocupação e incerteza de alguns doadores. Com o decorrer do tempo, novas tecnologias foram implantadas na busca de incrementar a sensibilidade e especificidade dos testes anti-HIV para triagem de doadores de sangue. Os EIAs de segunda geração, também chamados de recombinantes, utilizavam-se de antígenos do Core (p24) e do envelope (gp41) do HIV, preparados por técnicas de DNA recombinante. Os de terceira geração empregam uma mistura de peptídeos sintéticos correspondentes aos epítomos imunodominantes do HIV. A partir de 1993, passaram a ser comercializados reagentes ditos Mix anti-HIV 1+2, capazes de detectar, concomitantemente, anticorpos anti-HIV dos tipos 1 e 2. Esses reagentes possuem uma combinação de antígenos purificados e inativados ou proteínas recombinantes ou peptídeos sintéticos do

---

HIV-1 e proteínas recombinantes ou peptídeos sintéticos do HIV-2. Os métodos MIX do HIV 1+2 em geral apresentam melhor sensibilidade e especificidade que os métodos anteriores descritos (37).

A normatização da triagem sorológica de doadores de sangue (49) também é de extrema importância para a padronização tanto da triagem sorológica como da notificação de doadores com sorologias alteradas. O modelo adotado pelo Brasil consiste de dois testes de EIA como triagem e liberação da unidade quando estes testes apresentam resultados não reagentes. Caso um ou ambos os EIAs sejam reagentes ou inconclusivos o doador é convocado para coleta de nova amostra para a realização dos mesmos testes de triagem e, caso persista a alteração um teste confirmatório, como o Western blot ou a imunofluorescência indireta, deve ser realizado. Embora o modelo brasileiro seja muito seguro e cuidadoso a necessidade de se realizar dois testes de EIA diferentes como triagem sorológica é de valor duvidoso (50).

Uma limitação dos testes de detecção de anticorpos anti-HIV consiste no período conhecido como “janela imunológica”, que ocorre entre a infecção pelo HIV e a detecção de anticorpos pelo organismo do hospedeiro infectado. Peterson et al. (51) estimam que o período de “janela imunológica” quando são utilizados testes de anticorpos sensíveis é de cerca de 20 a 22 dias. Na tentativa de encurtar cada vez mais este período, testes de detecção do genoma do HIV, chamados testes de ácidos nucleicos, mais conhecidos pela sigla em inglês “NAT”, foram implantados na triagem sorológica em alguns

países. Estes testes são capazes de detectar a infecção pelo HIV após 10 a 15 dias, reduzindo ainda mais a “janela imunológica” (52).

As mudanças nas categorias dos doadores de sangue também foram essenciais para a melhora da qualidade das transfusões. No Brasil evoluímos de doadores pagos, dos anos 50 a 70, para doadores voluntários, ao final da década de 70. Naquela ocasião, para manter os estoques em níveis adequados, os serviços de hemoterapia iniciaram a captação de doadores entre parentes e familiares de pacientes, ou seja, doadores vinculados. Nos anos 90 houve uma concentração de esforços para fidelizar os doadores vinculados mudando seu perfil para doadores altruístas de repetição. Atualmente 57% dos doadores de sangue da Fundação Pró-Sangue – Hemocentro de São Paulo são doadores altruístas de repetição (53). Geralmente acredita-se que doadores altruístas são preferíveis aos vinculados, devido a menor prevalência de doenças transmissíveis pelo sangue. Acredita-se que doadores vinculados possam sentir-se pressionados a doar e não responderem de maneira sincera às perguntas sobre riscos, realizadas na triagem clínica. Todavia, em nosso meio, Barreto et al. (54) demonstram uma maior prevalência de HIV em doadores altruístas do que em vinculados, quando estes realizavam sua primeira doação de sangue, o que leva a crer que entre os altruístas podemos encontrar mais buscadores-de-teste (55). Esta questão permanece em aberto e somente através de estudos comparando as diversas categorias de doação e suas respectivas motivações, será possível esclarecer qual o perfil mais adequado e desejado de doadores dentro da realidade brasileira.

---

A triagem clínica dos doadores inicia-se ao ser escolhida qual parcela da população preenche os critérios clínicos para tornarem-se potenciais doadores de sangue. Os critérios de triagem clínica são baseados em dois princípios, a proteção ao doador e a proteção ao receptor; tendo por base que a doação de sangue deve ser um ato médico seguro e que o sangue humano pode ser um veículo de transmissão de agentes biológicos que poderão infectar o receptor. Existem vários métodos de seleção de candidatos, tais como exclusão de grupos sociais ou habitantes de regiões de alta prevalência de doenças infecciosas; educação dos candidatos através de ajudas visuais; materiais impressos e panfletos; a triagem clínica propriamente dita e o voto de auto-exclusão (56). Através da informatização do ciclo do sangue também é possível excluir candidatos que foram anteriormente recusados de maneira definitiva ou que tenham sido recusados temporariamente e ainda não estejam aptos a realizar novas doações.

Em relação à prevenção da transmissão do HIV por sangue, a norma vigente no nosso país que determina os procedimentos técnicos em hemoterapia (57), estabelece que antes da triagem clínica, seja entregue ao candidato à doação, material informativo sobre as condições básicas para a doação e sobre as doenças transmissíveis pelo sangue. Este material deve também mostrar ao candidato a importância de suas respostas na triagem clínica e os riscos de transmissão de enfermidades infecciosas pelas transfusões de sangue e componentes. Ainda, o doador potencial não deve apresentar nenhuma enfermidade infecciosa aguda, nem deve ter antecedentes



---

de doenças infecciosas transmissíveis pelo sangue. Todos os doadores devem ser interrogados sobre situações ou comportamento de risco acrescido para a infecção pelo HIV, devendo ser excluídos quem os apresentar. O interrogatório do doador deve incluir perguntas vinculadas aos sintomas e sinais da AIDS e sarcoma de Kaposi. Em relação ao estilo de vida do candidato à doação de sangue, os seguintes itens devem ser verificados:

a) Uso de drogas ilícitas: a história atual ou pregressa de uso de drogas injetáveis ilícitas é contra-indicação definitiva para a doação de sangue. Deverão ser inspecionados ambos os braços dos candidatos à doação para detectar evidências de uso repetido de drogas parenterais ilícitas. A presença destes sinais determina a rejeição definitiva do doador. O uso de cocaína por via nasal (inalação) é causa de exclusão da doação por um período de 12 meses, contados a partir da data da última utilização. A evidência de uso de qualquer outro tipo de droga deve ser avaliada.

b) Situações de risco acrescido: serão inabilitados de forma permanente como doadores de sangue os candidatos que tenham evidências clínicas ou laboratoriais de doenças infecciosas que sejam transmitidas por transfusão sanguínea.

c) Serão inabilitados de forma permanente os candidatos que tenham doado a única unidade de sangue transfundida em um paciente que tenha apresentado soroconversão para hepatite B ou C, HIV, ou HTLV, sem ter qualquer outra causa provável para a infecção.

---

d) Serão inabilitados por 12 meses após a cura, os candidatos a doador que tiveram alguma Doença Sexualmente Transmissível (DST).

e) Serão inabilitados por um ano, como doadores de sangue ou hemocomponentes, os candidatos que nos 12 meses precedentes tenham sido expostos a uma das seguintes situações: homens e ou mulheres que tenham feito sexo em troca de dinheiro ou de drogas, e os parceiros sexuais destas pessoas; pessoas que tenham feito sexo com um ou mais parceiros ocasionais ou desconhecidos, sem uso do preservativo; pessoas que foram vítimas de estupro; homens que tiveram relações sexuais com outros homens e ou as parceiras sexuais destes; homens ou mulheres que tenham tido relação sexual com pessoa com exame reagente para anti-HIV, portador de hepatite B, Hepatite C ou outra infecção de transmissão sexual e sangüínea; pessoas que estiveram detidas por mais de 24 horas em instituição carcerária ou policial; pessoas que tenham realizado "piercing" ou tatuagem sem condições de avaliação quanto à segurança; pessoas que tenham apresentado exposição não estéril a sangue ou outro material de risco biológico; pessoas que sejam parceiros sexuais de hemodialisados e de pacientes com história de transfusão sanguínea; pessoas que tiveram acidente com material biológico e em consequência apresentaram contato de mucosa e ou pele com o referido material biológico.

Apesar de todo o rigor da norma em questão, diversos aspectos vêm sendo discutidos pela comunidade científica, pela população em geral e por determinados grupos que não estão de acordo com os critérios estipulados na

---

norma. Por um lado deseja-se segurança, por outro é necessário que os critérios estabelecidos sejam adequados para evitar discriminações sem base científica.

Outro ponto importante e polêmico na triagem clínica refere-se às técnicas empregadas para se realizar a triagem propriamente dita. Alguns autores preconizam entrevistas face-a-face enquanto outros acreditam que um questionário preenchido pelo próprio candidato apresenta resultados mais confiáveis. Métodos automatizados com entrevistas computadorizadas também são utilizados em alguns serviços nos EUA e Canadá (58-60). Estes métodos, potencialmente, seriam mais sensíveis às questões que envolvem situações de risco acrescido para o HIV. Na nossa instituição utilizamos entrevistas face-a-face, realizadas por enfermeiras treinadas, sob supervisão médica.

A Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 153, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), do Ministério da Saúde (57), também estabelece que o serviço deve oferecer ao doador a oportunidade de se auto-excluir de forma confidencial. O método para a auto-exclusão fica a critério do serviço de hemoterapia. A auto-exclusão pode ser realizada antes ou depois da doação e eventualmente até depois do doador ter saído do banco de sangue. Atualmente, o impacto do voto de auto-exclusão na segurança do sangue é baixo. Korelitz et al. (61) estudaram a prevalência de testes de triagem alterados em 1,8 milhão de doadores de sangue entre 1991 e 1992 nos EUA. Entre os que se auto-excluíram, a probabilidade destes serem soropositivo para HIV, HCV e HBsAg era 8 a 41 vezes maior do que dentre os que não se auto-excluíram. O valor

preditivo positivo do voto de auto-exclusão foi de 3,5% e a sensibilidade de 2,3%. Os autores concluíram que o voto de auto-exclusão apresentou baixa sensibilidade e baixo valor preditivo positivo, e em muitos casos parece que os doadores não entenderam o voto de auto-exclusão. Zou et al. (62) estudaram doadores de sangue da Cruz Vermelha Norte-Americana entre 1995 e 2001 e avaliaram a prevalência de auto-exclusão em doadores que apresentaram soroconversão para qualquer marcador sorológico naquele período. Os soroconversores apresentaram maior frequência de auto-exclusão do que os não-soroconversores, mas o voto de auto-exclusão foi capaz de prevenir somente a coleta de 0,2 a 1,3 unidades/ano em janela imunológica. Vale a pena ressaltar que estes estudos foram realizados antes da introdução do NAT-HIV na triagem sorológica de doadores de sangue nos EUA.

Apesar da melhora na segurança do sangue nas últimas décadas, o risco residual da transmissão de doenças, em particular do HIV, permanece. Em países desenvolvidos o risco residual de transmissão do HIV na era pré-NAT variou de 1/524 000 na Itália (63) a 1/10 000 000 no Canadá (64). Porém, em países em desenvolvimento, o risco residual estimado da transmissão sangüínea do HIV é bem maior. Por exemplo, na África do Sul e no Brasil o risco residual é de 1/11 000 (65) e 1/60 000 (66) respectivamente. Na era pós-NAT, o risco residual diminuiu de 1/600 000 (67) para 1/2 000 000 nos EUA (68). Paradoxalmente, países em desenvolvimento que apresentam maior incidência de HIV não possuem recursos para implantação do NAT-HIV na rotina de triagem de doadores de sangue. Entretanto, nos países

---

desenvolvidos, nos quais a opinião pública não aceita a transmissão de HIV por transfusão sangüínea, grandes investimentos foram realizados para se implantar o NAT como exame de triagem de doadores, apesar desta política ser pouco efetiva em termos de custo-benefício (69). Além disso, alguns casos de transmissão transfusional de HIV e Hepatite C em unidades de sangue NAT negativas já foram relatados (70-73).

Em suma, a triagem clínica de doadores continua sendo uma das pedras fundamentais para garantir a segurança do sangue, principalmente nos países com maior incidência do HIV e nos quais a triagem sorológica é realizada somente através de testes de detecção de anticorpos anti-HIV. Uma das maneiras para aprimorar a triagem clínica, validar os métodos de triagem, direcionar as políticas do sangue e garantir maior segurança transfusional é através de entrevista pós-doação com doadores HIV positivos (74, 75). O primeiro estudo apresenta o perfil de risco de 272 doadores de sangue HIV positivos entrevistados quando da notificação do seu status sorológico no Hospital das Clínicas da FMUSP.

---

### 1.3 SÍFILIS E SEGURANÇA TRANSFUSIONAL

A sífilis é uma doença antiga que persiste como um problema de saúde pública no mundo todo. A Organização Mundial de Saúde estima que anualmente 12 milhões de novos casos de sífilis ocorrem no mundo, sendo 90% deles nos países em desenvolvimento. A sífilis congênita permanece como uma das principais causas de mortalidade entre recém-nascidos nos países em desenvolvimento, com grande importância naqueles do continente Africano. Na Rússia e no leste Europeu, o reaparecimento da sífilis está contribuindo para o agravamento da epidemia de HIV/AIDS. Na América do Norte e na Europa Ocidental, nos quais a doença é menos comum, a epidemia de sífilis acomete progressivamente e em número cada vez maior, determinadas populações, tais como, homens que mantêm relação sexual com outros homens e usuários de drogas ilícitas (76). Nos Estados Unidos, em 2004 houve aumento de 11,2% dos casos de sífilis primária, que passaram de 7 177 em 2003 para 7 980 (77). No Brasil, em 2003, estimaram-se 843 300 novos casos de sífilis, e entre 1998 e 2004 houve registro de 24 448 casos de sífilis congênita, com maior taxa de incidência de 1,9 para cada 1 000 nascidos vivos no Sudeste (48) em 2004.

Nos últimos 30 anos com a associação da sífilis ao HIV, a sífilis ganhou maior morbidade e mortalidade, tornando o seu controle ainda mais difícil (78).

O *Treponema pallidum*, o agente causador da sífilis, é uma bactéria da família dos *Treponemataceae*, que inclui dois outros gêneros: *Leptospira* e *Borrelia*. O gênero possui quatro espécies patogênicas e pelo menos seis não patogênicas. As patogênicas são: o *Treponema pallidum subsp pallidum*; o *Treponema carateum*, responsável pela pinta; o *Treponema pertenue*, agente da boubá; e o bejel ou sífilis endêmica que é atribuído à variante *T. pallidum subsp endemicum*. O *T. pallidum* tem forma de espiral com cerca de 5-20  $\mu\text{m}$  de comprimento e apenas 0,1 a 0,2  $\mu\text{m}$  de espessura. Não possui membrana celular e é protegido por um envelope externo com três camadas ricas em moléculas de ácido N-acetil murâmico e N-acetil glucosamina. Apresenta flagelos que se iniciam na extremidade distal da bactéria e encontram-se junto à camada externa ao longo do eixo longitudinal. Move-se por rotação do corpo em volta destes filamentos. O *T. pallidum* não é cultivável e é patógeno exclusivo dos seres humanos, apesar de quando inoculado, causar infecções experimentais em macacos e ratos. É destruído pelo calor e falta de umidade, não resistindo por mais de 26 horas quando fora de seu ambiente. O genoma do *T. pallidum subsp pallidum* foi seqüenciado recentemente. É um cromossoma circular de 11380006 pares de bases com 1041 “open read framings”. Devido a sua limitada capacidade de biossíntese prefere locais com

baixo teor de oxigênio e apresenta poucos componentes protéicos em sua parede externa (79).

A forma mais comum de transmissão da sífilis é a sexual, seguida pela vertical. As transmissões através de beijo, transfusão sangüínea e inoculação acidental foram relatadas, porém são vias de menor importância na atualidade. Estudos de parceiros infectados estimam uma taxa de transmissão da sífilis que varia de 18 a 80% enquanto outros estudos prospectivos realizados em clínicas de tratamento de DST estimam esta transmissão entre 9 a 63% (80). Em 1937, a sífilis era a mais freqüente doença transmissível por sangue, com cerca de meio milhão de novos casos ao ano nos EUA. A quase totalidade destes casos estava relacionada às transfusões braço-a-braço (81). Atualmente, o risco de transmissão da sífilis através de transfusões sangüíneas é quase nulo devido a melhor seleção de doadores, a aplicação universal de testes sorológicos de triagem e a transfusão de sangue refrigerado e estocado (82). Nos últimos 35 anos, somente três casos de sífilis transfusional foram descritos na literatura médica, sendo o último em 1983 (83-85). Dois casos foram relacionados com a transfusão de sangue fresco (83, 85), ou seja, não refrigerado e o terceiro com a transfusão de plaquetas (84). Contudo, hipoteticamente a transmissão da sífilis por transfusões sangüíneas é possível tendo em vista que o *T. pallidum* sobrevive por até cinco dias no sangue refrigerado (86).

Do ponto de vista clínico a sífilis divide-se em primária, secundária, latente e terciária. A sífilis primária é caracterizada pelo aparecimento de uma ulceração única, indolor, com fundo limpo, no local de inoculação, conhecida



como cancro. O período de incubação é em torno de três semanas, variando de três a 90 dias. Linfadenopatias indolores são relatadas em 80% ou mais dos doentes com úlceras genitais. Aproximadamente um terço dos doentes com sífilis secundária apresentam o cancro, porém, na maioria dos casos, a lesão primária desaparece por volta de duas a seis semanas. Importante ressaltar que o cancro pode ser encontrado em cerca de 97% dos pacientes com sífilis, entretanto 60% ou mais dos doentes diagnosticados não se recordam de tê-lo apresentado. A sífilis secundária é caracterizada por um exantema, não pruriginoso, universalmente distribuído, incluindo a planta dos pés e palmas das mãos, febre, astenia, linfadenopatias, lesões das mucosas, alopecia, cefaléias e meningite. O período de incubação é de duas a 12 semanas, variando de duas semanas a seis meses. A duração da sífilis secundária é variável, porém a maioria dos doentes não apresenta lesões após duas a três semanas do início dos sintomas. A fase latente ou assintomática é definida como o período entre o desaparecimento das manifestações da sífilis secundária até a cura ou o até o desenvolvimento da sífilis terciária. A fase latente é arbitrariamente dividida em latência precoce e tardia. A latência precoce é definida como o período de um ano após o aparecimento dos primeiros sintomas da sífilis e a tardia, um ano após as primeiras manifestações da doença. A sífilis terciária pode ocorrer em até um terço dos doentes com sífilis latente. No sistema cardiovascular causa aneurismas de aorta, estenose coronária e insuficiência valvar; no sistema nervoso leva a quadros de meningite, paralisia de nervos cranianos, vertigens, alterações do comportamento, acidentes vasculares cerebrais e tabe dorsalis; e

na fase terciária tardia, manifesta-se como goma sífilítica, caracterizada por lesões mononucleares infiltrativas em diversos órgãos. O tempo entre o aparecimento das manifestações da sífilis terciária pode variar de dois a 46 anos (80).

O diagnóstico da sífilis depende do quadro clínico e dos achados laboratoriais. Na sífilis primária as provas diretas, tais como o exame de campo escuro e a pesquisa com material corado, são consideradas definitivas e detectam a presença do *T. pallidum* na lesão sífilítica. As provas sorológicas compreendem os testes não treponêmicos, sendo o VDRL (Venereal Disease Reserch Laboratory) e o RPR (Rapid Plasma Reagin) os mais comumente empregados assim como os treponêmicos, EIAs, FTA-abs (Fluorescent Treponemal Antibody Absorption Test) e o MHA-TP (Microhemagglutination Test for *Treponema pallidum*). O teste de PCR também tem sido utilizado para demonstrar a presença do *T. pallidum* circulante em doentes e doadores de sangue (87, 88).

Os testes não treponêmicos utilizam um antígeno constituído de lecitina, colesterol e cardiolipina purificada. A cardiolipina é um componente da membrana plasmática das células dos mamíferos, liberado após dano celular e encontra-se presente também na parede do *T. pallidum* (79). Estes testes têm a vantagem de serem facilmente obtidos com baixo custo, entretanto a ausência de sensibilidade nas fases mais precoces da sífilis, na sífilis latente e a ocorrência de falsos-positivos são fatores limitantes. Os resultados falso-positivos nos testes não treponêmicos podem ser divididos em dois grupos:

---

agudo, com duração menor do que seis meses, e crônico, com duração maior do que seis meses. Resultados falso-positivos agudos podem ocorrer em casos de hepatites, mononucleose infecciosa, pneumonias virais, sarampo, varicela, malária, imunizações, gravidez e erros laboratoriais. Casos crônicos podem ocorrer em doenças do tecido conectivo ou doenças associadas com anormalidades das imunoglobulinas, adição de narcóticos, idade, hanseníase e doenças malignas. Títulos de VDRL acima de 1/8 são considerados verdadeiros positivos nas treponematoses e aqueles menores que 1/8 falso-positivos ou cicatriz sorológica (89). Entretanto, há casos de falsos-positivos em indivíduos com títulos de VDRL maior do que 1/8. Há relatos de que mais do que 10% dos usuários de drogas ilícitas apresentam altos títulos de VDRL (90).

Os testes treponêmicos utilizam o *T. pallidum* como antígenos, são usados para confirmar a reatividade de testes não treponêmicos e, também, nos casos de baixa sensibilidade dos testes não treponêmicos, como na sífilis tardia. Estas técnicas geralmente são mais difíceis de realizar e têm maior custo financeiro. Em 85% dos doentes com sífilis tratada, os testes treponêmicos persistem positivos por anos, quando não por toda a vida (91). Cerca de 1% da população geral apresenta resultados falso-positivos nos testes treponêmicos. Pacientes com lúpus eritematoso sistêmico podem apresentar positividade no FTA-abs apesar deste teste ser muito específico (89). Importante notar que na sífilis primária, os testes sorológicos somente positivam em aproximadamente duas semanas após exposição, o que torna sua utilização restrita neste período, no

qual grande quantidade de espiroquetas pode ser encontrada na circulação sangüínea.

A triagem clínica e sorológica de doadores para sífilis também é motivo de controvérsia. A RDC nº153 (57) recomenda que na triagem clínica seja feita a exclusão de candidatos que tiveram alguma doença sexualmente transmissível nos últimos 12 meses; o doador potencial não deve apresentar nenhuma enfermidade infecciosa aguda, nem deve ter antecedentes de doenças infecciosas transmissíveis pelo sangue. Portanto, de acordo com as normas atuais, candidatos que tiveram sífilis tratada há mais de um ano podem ser considerados doadores em potencial. Como não se conhece o perfil destes candidatos é difícil estabelecer se estes representariam ou não, maior risco aos receptores de sangue. Segundo Case (92) “é difícil imaginar que uma medicação capaz de tornar negativo um teste sorológico de um doente com sífilis possa, no curto período de 12 meses, reformar o estilo de vida deste”.

O declínio das taxas de sífilis em países industrializados sugere que não seja necessário a utilização de testes sorológicos de triagem nos doadores de sangue. Entretanto, nos países em desenvolvimento, sorologias alteradas para sífilis podem ser encontradas em até 13,5% dos doadores e recursos têm sido alocados para implantar a triagem sorológica universal para sífilis e demais doenças transmissíveis por sangue na rotina dos bancos de sangue (93).

O método utilizado na triagem sorológica de doadores é polêmico entre os especialistas da área. A legislação brasileira estabelece que na triagem sorológica para sífilis “deverá ser realizado um teste treponêmico ou não-

treponêmico” (57). Dentre os testes treponêmicos o EIA é muito usado na triagem sorológica de doadores no Brasil. As vantagens deste método consistem na automatização e rapidez de resultados, fatores estrategicamente importantes na rotina dos bancos de sangue. Entretanto, ao se utilizar este método como triagem sorológica, o descarte de bolsa é maior, devido a detecção tanto de casos de sífilis recente quanto pregressa (94). Estudos realizados nos EUA mostram que indivíduos que já tiveram sífilis e receberam tratamento não mais representam um risco para os receptores e podem ser considerados doadores seguros (88, 95). Por outro lado, quando um método não-treponêmico é utilizado na triagem de doadores, por exemplo, VDRL ou RPR, na grande maioria das vezes detecta-se indivíduos com sífilis recente ocasionando menor descarte de bolsas (94). Porém, há desvantagens nestes métodos, tais como a menor sensibilidade e especificidade em relação aos não-treponêmicos (96, 97), a impossibilidade de automatizar completamente o processo, e a não detecção de indivíduos que tiveram sífilis mas continuam expondo-se a situações de risco para sífilis e HIV/AIDS.

Concluindo, embora a sífilis seja uma doença muito antiga e bem conhecida, pouco se sabe em relação ao perfil dos doadores de sangue com sífilis (88). O estudo do perfil destes doadores é essencial para direcionar a triagem clínica e sorológica nos serviços de hemoterapia e as políticas de sangue que em última análise vão se refletir na segurança do sangue disponível para nossa comunidade.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Estudo caso-controle do perfil do doador de sangue HIV positivo**

- Comparar dados demográficos em doadores de sangue portadores do HIV versus doadores de sangue com resultado falso-positivo para HIV.
- Avaliar os fatores de risco para a infecção pelo HIV que resultariam na recusa da população estudada durante a triagem clínica.
- Avaliar os potenciais fatores de risco para a infecção pelo HIV pesquisados durante a triagem clínica que realmente estão associados a esta infecção.
- Avaliar a associação da infecção pelo HIV com os demais marcadores sorológicos obtidos na triagem sorológica e confirmados em nova amostra.
- Avaliar a correlação entre categorias de doação com a infecção pelo HIV.

## **2.2 Estudo transversal comparativo do doador de sangue com testes sorológicos reagentes para sífilis**

- Comparar dados demográficos, comportamento sexual e histórico de DST em doadores com perfil sorológico de sífilis recente versus sífilis pregressa.
- Avaliar a associação de sífilis com outros marcadores sorológicos obtidos na triagem sorológica e confirmados em segunda amostra.
- Avaliar as vantagens e desvantagens do uso de diferentes testes sorológicos para sífilis na triagem inicial de doadores de sangue.
- Avaliar a correlação entre categorias de doação com o perfil sorológico de sífilis recente e pregressa.

### **3 Estudo caso-controle do perfil do doador de sangue HIV positivo**



### **3.1 CASUÍSTICA E MÉTODO**

#### **3.1.1 Desenho do Estudo**

Estudo caso-controle no qual doadores de sangue confirmadamente portadores do HIV, ou seja, casos, foram comparados com um grupo controle formado por doadores de sangue que apresentaram resultado falso-positivo no teste de EIA para HIV, e foram atendidos no Ambulatório de Doadores da Fundação Pró-Sangue/Hemocentro de São Paulo entre 1º de janeiro de 1999 e 31 de dezembro de 2003. A Fundação Pró-Sangue/Hemocentro de São Paulo, cuja sede localiza-se no Prédio dos Ambulatórios do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, coleta aproximadamente 175 000 bolsas de sangue total por ano, o que representa 14% de todo o sangue doado no Brasil.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo através do parecer 944/03 de 27 de novembro de 2003 (apêndice 1).

---

## 3.1.2 Casuística

### 3.1.2.1 Casos

#### Critérios de inclusão

- Doadores de sangue com sorologia alterada para HIV atendidos no Ambulatório de Doadores da Fundação Pró-Sangue/Hemocentro de São Paulo entre 1º de janeiro de 1999 e 31 de dezembro de 2003.
- Doadores que apresentaram em doação ambos os testes anti-HIV através da técnica de EIA reagentes.
- Doadores que apresentaram em amostra de repetição, também chamado exame confirmatório, ambos os testes anti-HIV através da técnica de EIA e o Western Blot reagentes.
- Doadores que após a amostra de repetição retornaram para notificação e nesta ocasião responderam à entrevista padrão (apêndice 2) realizada quando da notificação de doadores com testes sorológicos alterados para o HIV.

---

### Critérios de exclusão

- Doadores que não compareceram para coleta de amostra de repetição ou para notificação no Ambulatório de Doadores da Fundação Pró-Sangue/Hemocentro de São Paulo.
- Doadores que não apresentaram o perfil sorológico acima descrito na amostra de doação e repetição.
- Doadores que não responderam à entrevista padrão realizada quando da notificação de doadores com testes sorológicos alterados para o HIV.

### 3.1.2.2 Controles

#### Critérios de inclusão

- Doadores de sangue com sorologia alterada para HIV atendidos no Ambulatório de Doadores da Fundação Pró-Sangue/Hemocentro de São Paulo entre 1º de janeiro de 1999 e 31 de dezembro de 2003.
- Doadores que apresentaram em doação testes de anti-HIV através da técnica de EIA discordantes, ou seja, um dos testes EIA era reagente ou inconclusivo e outro era não reagente.
- Doadores que apresentaram na amostra de repetição, também chamado exame confirmatório, testes anti-HIV através da técnica de EIA discordantes e o Western Blot não reagente.

- 
- Doadores que após a amostra de repetição retornaram para notificação e nesta ocasião responderam à entrevista padrão (apêndice 2) realizada quando da notificação de doadores com testes sorológicos alterados para o HIV.

#### Critérios de exclusão

- Doadores que não compareceram para coleta de amostra de repetição ou para notificação no Ambulatório de Doadores da Fundação Pró-Sangue/Hemocentro de São Paulo.
- Doadores que não apresentaram o perfil sorológico acima descrito na amostra de doação e repetição.
- Doadores que não responderam à entrevista padrão realizada quando da notificação de doadores com testes sorológicos alterados para o HIV.

Os doadores de sangue atendidos no Ambulatório de Doadores da Fundação Pró-Sangue/Hemocentro de São Paulo na maioria das vezes realizaram suas doações na sede da instituição ou em postos de coleta externa. Estes locais coletam grande parte das doações da instituição e representam cerca de 75% do sangue coletado.

Todas as entrevistas realizadas quando da notificação dos doadores foram conduzidas por médicos treinados nos Procedimentos Operacionais Padrão da

---

instituição, de maneira confidencial, individualmente e face-a-face, com cada doador que apresentou sorologia alterada.

Após as entrevistas, os casos foram encaminhados para os Centros de Referência para DST/AIDS dos bairros ou dos municípios de residência, Divisão de Doenças Infecto-Parasitárias ou Divisão de Imunologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Os controles foram orientados para que caso novos testes de EIA fossem não reagentes seis meses após o exame confirmatório, e não apresentassem algum critério clínico passível de recusa na triagem clínica, estariam aptos para reintegração como doadores. Estas condutas estão padronizadas no Procedimento Operacional Padrão 024-002 do Departamento de Ambulatório de Doadores da FPS/HSP.

### **3.1.3 Medidas**

A triagem clínica de candidatos a doadores foi realizada por enfermeiras treinadas sob supervisão médica de acordo com as exigências das normas e portarias governamentais. Cada candidato foi entrevistado individualmente e face-a-face em uma sala de triagem. A própria enfermeira preencheu o questionário de triagem que é uma atividade informatizada do chamado Ciclo do Sangue. Ao final do processo o candidato foi considerado apto, ou não apto a doar. Quando os dados foram coletados os critérios de recusa referentes às situações de risco acrescido para o HIV/AIDS eram os seguintes: (1) cinco ou

---

mais parceiros sexuais nos últimos 12 meses; (2) homem que mantém ou manteve relação sexual com outro homem; (3) usuário ou ex-usuário de drogas injetáveis; (4) recebeu dinheiro ou pagou em troca de sexo nos últimos 12 meses; (5) mantém ou manteve contato sexual com portador do HIV; (7) parceiros sexuais de usuários ou ex-usuários de drogas injetáveis; (8) mulher que teve parceiro sexual que mantém ou manteve relação sexual com outro homem. Após a triagem clínica os aprovados foram encaminhados para realizar o voto de auto-exclusão e realizaram a coleta de sangue.

Os dados demográficos e epidemiológicos dos casos e controles foram coletados após a doação quando os doadores que apresentaram sorologias alteradas na triagem sorológica após repetição de exames voltavam para orientação e notificação acerca do seu status sorológico. A entrevista de orientação e notificação, como expostos anteriormente, foi realizada por médico através de um questionário padrão que incluía: (1) gênero, idade e escolaridade da população; (2) categoria da doação, ou seja, vinculada ou altruísta; (3) número de doações prévias; (4) número de parceiros sexuais nos últimos 12 meses; (5) situações de risco para o HIV que deveriam ter levado à recusa do candidato na triagem clínica; (6) história prévia de DST; (7) histórico transfusional; (8) histórico de acupuntura; (9) histórico de tatuagem; (10) resultados dos demais testes sorológicos de triagem obrigatórios e resultados complementares realizados na amostra de repetição.

---

### **3.1.3 Análise Estatística**

Os dados foram analisados num estudo caso-controle não pareado, separadamente, avaliando a exposição de homens e mulheres às diversas situações de risco para a infecção pelo HIV/AIDS. Para a análise bivariada foi utilizado o teste do Qui-quadrado. Os preditores e potenciais variáveis de confusão que foram significantes na análise bivariada, ou seja,  $p < 0,05$ , foram incluídos no modelo multivariado. As variáveis não significantes no modelo multivariado foram eliminadas da apresentação do modelo final, a menos que agissem substancialmente como variáveis de confusão da associação entre o status sorológico do HIV e as demais variáveis. O coeficiente de razão de Person foi utilizado para verificar a adequação de cada modelo. Todos os testes estatísticos foram realizados utilizando-se o software STATA 8.0 (StataCorp, College Station, TX)

### **3.1.4 Métodos Laboratoriais**

Os testes sorológicos de triagem assim como os confirmatórios foram realizados pela Divisão de Sorologia da Fundação Pró-Sangue utilizando-se reagentes comercialmente disponíveis e aprovados para uso pela Vigilância Sanitária. A triagem sorológica é composta por um teste de EIA para detecção

---

de(o): (1) antígeno de superfície do vírus da hepatite B; (2) anticorpos anti-core do vírus da hepatite B; (3) anticorpos anti-hepatite C; (4) anticorpos anti-HTLV 1 e 2; (5) anticorpos contra o *Trypanosoma cruzi* e (6) anticorpos contra o *Treponema pallidum*. Para o HIV são realizados dois testes de EIA com sensibilidade e especificidade diferentes.

Os testes confirmatórios foram realizados quando os testes de triagem sorológica foram repetidamente reagentes na amostra de repetição. Os seguintes testes foram realizados: (1) Western blot para HIV e HTLV 1 e 2; (2) Imunoblot para hepatite C; (3) novo EIA para o antígeno de superfície do vírus da hepatite B e anticorpos anti-core do vírus da hepatite B; (4) Imunofluorescência indireta para Doença de Chagas; (5) VDRL e FTA-abs para sífilis.

Os fornecedores dos reagentes mudaram no decorrer dos anos de estudo. Exemplificando, o algoritmo mais recente para a triagem sorológica para o HIV é ORTHO<sup>®</sup> HIV-1/HIV-2 Ab Capture (ELISA Test System; Ortho, Raritan, NJ) and Vironostika<sup>®</sup> HIV Uniform II Ag/AB (Biomerieux; Boxtel, Holanda) e Western blot HIV Blot 2.2 (Genelabs<sup>®</sup> Diagnostics; Cingapura).



### 3.2 RESULTADOS

Entre 1º de janeiro de 1999 e 31 de dezembro de 2003 foram avaliadas 754 815 doações de sangue. Um total de 2 865 (0,38%) unidades foram descartadas na triagem sorológica para HIV. Após convocação, 2 023 (70,6%) doadores retornaram para a coleta de nova amostra e 1 731 (85,6%) foram reativos em pelo menos um dos testes de EIA sendo, portanto, realizado o Western Blot como exame diagnóstico complementar. O resultado do Western Blot foi reativo em 320 (18,5%), indeterminado em 281 (16,2%) e não-reativo em 1 130 (65,3%) doadores. Dentre os 320 casos em potencial, 272 (85%) retornaram para notificação e foram incluídos no estudo. Em relação aos controles, 468 (41,4%) doadores retornaram para notificação e também foram incluídos (Figura 1). Comparando os casos que não foram incluídos com aqueles que foram incluídos, verificou-se que entre os não incluídos, havia mais mulheres (30,9% versus 25,7%,  $p=0,01$ ) e doadores com menos de 30 anos (44,8% versus 50,8%,  $p=0,001$ ). Em relação aos controles, os não incluídos eram mais freqüentemente do sexo masculino (65,2% versus 56,2%) e acima de 30 anos (51,5% versus 49,5,  $p=0,01$ ). Doadores de primeira vez

corresponderam a 174 (64%) e 271 (57,9%) dos casos e controles respectivamente ( $p=0,104$ ). Doadores vinculados representaram 100 (36,8%) e 185 (39,6%) dos casos e controles ( $p=0,443$ ), sendo os demais doadores altruístas.

A Tabela 1 apresenta a análise bivariada dos dados demográficos, isto é, idade e escolaridade, em doadores de sangue HIV positivos e falso-positivos, separadamente por sexo.

Os fatores de risco para HIV que deveriam ter gerado a recusa dos doadores foram relatados por 48,9% dos casos e 9,4% dos controles. A Tabela 2 apresenta a análise bivariada dos fatores de risco para HIV separadamente para doadores do sexo masculino e feminino e a Tabela 3 a análise bivariada dos demais marcadores sorológicos para doenças transmissíveis por transfusão associados com a infecção pelo HIV, também de forma separada para doadores do sexo masculino e feminino. Entre as mulheres, as associações estatisticamente significantes com a infecção pelo HIV foram: escolaridade mais baixa, uso de drogas injetáveis, dois ou mais parceiros sexuais nos últimos 12 meses, parceiro usuário de drogas injetáveis, parceiro sexual com cinco ou mais parceiras ou sexo com prostituta nos últimos 12 meses, parceiro HIV positivo e marcadores sorológicos de sífilis. Entre homens: idade, HSH, dois ou mais parceiros nos últimos 12 meses, pagar ou receber dinheiro por sexo, DST no passado, parceiro usuário de drogas injetáveis, parceiro com cinco ou mais parceiros nos últimos 12 meses, parceiro HIV positivo e, reatividade no anti-HCV e anti-HBc estavam associados com a infecção pelo HIV.

Na análise multivariada (Tabela 4), os fatores de risco associados à infecção pelo HIV que permaneceram significantes entre as mulheres foram: parceiro usuário de drogas injetáveis (AOR 12,4, IC 95% 1,3-120,2,  $p=0,03$ ), parceiro com cinco ou mais parceiras sexuais nos últimos 12 meses ou sexo com prostituta (AOR 13,0, IC 95% 2,7-63,2,  $p<0,002$ ) e dois ou mais parceiros sexuais nos últimos 12 meses (AOR 2,3, IC 95% 1,0-5,3,  $p=0,052$ ). Parceiro sexual HIV positivo mostrou ser um confundidor, porém sua inclusão foi necessária a fim de não alterar o modelo estatístico.

Na análise multivariada os preditores de infecção pelo HIV em homens foram: HSH (AOR 26,2, IC 95%, 7,8-87,4,  $p<0,001$ ), pagar ou receber dinheiro por sexo (AOR 2,1, IC 95% 1,0-4,2,  $p=0,039$ ), dois ou mais parceiros sexuais nos últimos 12 meses (AOR 2,3, IC 95% 1,4-3,6,  $P=0,001$ ) e passado de DST (AOR 3,2, IC 95% 1,5-6,9,  $p=0,003$ ). Ainda, positividade no anti-HCV (AOR 4,0, IC 95% 1,3-12,0,  $p=0,014$ ) e no anti-HBc total (AOR 3,8, IC 95% 1,9-7,7,  $p<0,001$ ) também estavam associados com a infecção pelo HIV em homens.

De acordo com a orientação sexual, 35 (61,4%) dos HSH que eram HIV positivo eram exclusivamente homossexuais e 22 (38,6%) bissexuais. Somente um homossexual e três bissexuais referiram não ter tido nenhum parceiro sexual nos últimos 12 meses, o que os capacitaria a realizar doação de sangue segundo as normas estabelecidas na atual Resolução da Diretoria Colegiada nº 153 de junho de 2004. As características demográficas, fatores de risco para HIV e demais marcadores sorológicos da população de HSH estão apresentados na Tabela 3. Importante ressaltar que acupuntura, tatuagem,

transusão sangüínea prévia e marcadores sorológicos para HTLV 1 e 2, AgHBs mais anti-HBc e doença de Chagas não foram associados com a infecção pelo HIV.

Figura 1. Fluxograma dos resultados da triagem sorológica em doadores de sangue da Fundação Pró-Sangue/Hemocentro de São Paulo – jan. 1999 e dez. 2003

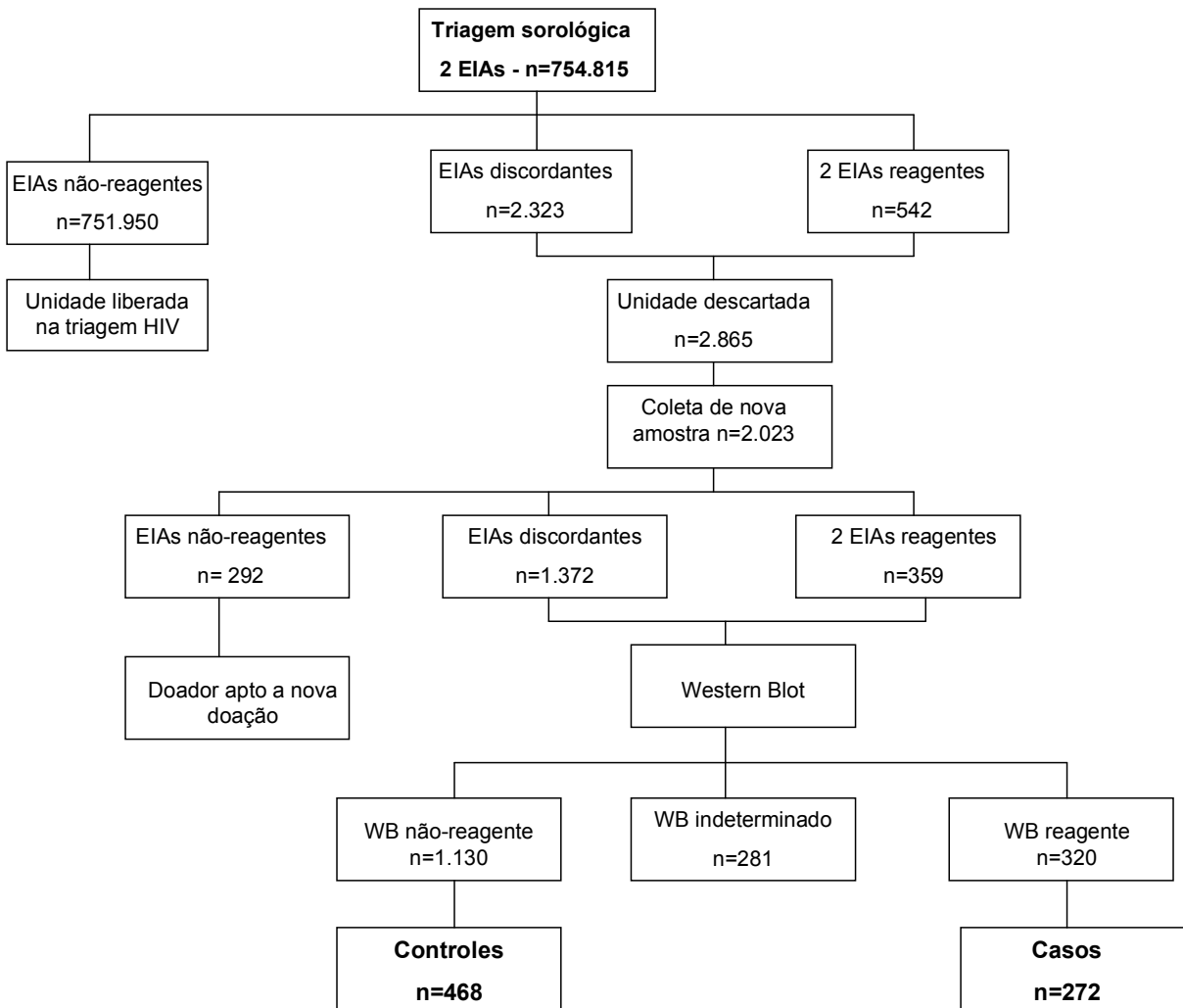


Tabela 1 - Idade e escolaridade numa população de doadores de sangue HIV positivos e negativos, estratificados por sexo, da Fundação Pró-Sangue/Hemocentro de São Paulo - jan. 1999 e dez. 2003 (n=740)

Idade e Escolaridade	Sexo feminino		p	Sexo masculino		p
	HIV- n=205 (%)	HIV+ n=70 (%)		HIV- n=263 (%)	HIV+ n=202 (%)	
Idade (anos)			0,28			0,01
≤20	19 (9,3)	6 (8,6)		17 (6,5)	10 (5,0)	
21-30	77 (37,6)	32 (45,7)		107 (40,7)	90 (44,5)	
31-40	56 (27,3)	18 (25,7)		78 (29,7)	75 (37,1)	
41-50	35 (17,1)	13 (18,6)		40 (15,2)	24 (11,9)	
>50	18 (8,8)	1 (1,4)		21 (8,0)	3 (1,5)	
Escolaridade*			0,028			0,429
Fundamental	36 (36,0)	11(31,4)		71 (46,7)	54 (54,6)	
Médio	34 (34,0)	20 (57,1)		58 (38,2)	34 (34,3)	
Superior	30 (30,0)	4 (11,4)		23 (15,1)	11 (11,1)	

\* Escolaridade não foi avaliada na população total devido a perda de dados

Tabela 2 - Fatores de risco para HIV numa população de doadores de sangue HIV positivos e negativos, estratificados por sexo, da Fundação Pró-Sangue/Hemocentro de São Paulo – jan. 1999 e dez. 2003 (n=740)

Fator de risco	Sexo feminino		p	Sexo masculino		p
	HIV- n=205 (%)	HIV+ n=70 (%)		HIV- n=263 (%)	HIV+ n=202 (%)	
UDIV*	1 (0,5)	3 (4,3)	0,02	4 (1,5)	5 (2,5)	0,46
HSH <sup>†</sup>	--	--	--	3 (1,1)	57 (28,2)	<0,001
Número de parceiros <sup>‡</sup>			0,020			<0,001
0	27 (13,2)	5 (7,1)		7 (2,7)	14 (7,0)	
1	142 (69,3)	47 (67,1)		183 (69,6)	102 (50,5)	
≥2	17 (8,3)	14 (20,2)		54 (20,5)	80 (39,6)	
Pagou ou recebeu dinheiro por sexo <sup>‡</sup>	2 (1,0)	0	0,41	19 (7,2)	37 (18,3)	<0,001
DST <sup>§</sup> prévia	2 (1,0)	1 (1,4)	0,8	13 (4,9)	40 (19,8)	<0,001
Parceiro de UDIV*	1 (0,5)	4 (5,7)	0,005	1 (0,4)	5 (2,5)	0,047
Parceiro com ≥ 5 parceiros ou sexo com prostituta <sup>‡</sup>	3 (1,5)	12 (17,1)	<0,001	8 (3,0)	20 (9,9)	0,002
Parceiro HIV positivo	1 (0,5)	4 (5,7)	0,005	0	16 (7,9)	<0,001

\* Usuário de drogas intravenosas

<sup>†</sup> Homem que mantém/manteve relação sexual com outro homem

<sup>‡</sup> Últimos 12 meses

<sup>§</sup> Doença sexualmente transmissível

Tabela 3 - Marcadores sorológicos para doenças transmissíveis por transfusão numa população de doadores de sangue HIV positivos e negativos, estratificados por sexo, da Fundação Pró-Sangue/Hemocentro de São Paulo – jan. 1999 e dez. 2003 (n=740)

Marcador sorológico	Sexo feminino			Sexo masculino		
	HIV- n=205 (%)	HIV+ n=70 (%)	p	HIV- n=263 (%)	HIV+ n=202 (%)	p
Anti-HCV positivo*	0	0		5 (1,9)	19 (9,4)	<,001
anti-HBc positivo†	8 (3,9)	5 (7,1)	0,27	16 (6,1)	50 (24,8)	<,001
VDRL, EIA, e FTA-abs positivos	0	2 (2,9)	0,015	5 (1,9)	16 (7,9)	0,002

\* Confirmado por Imunoblot em nova amostra

† Repetidamente reativo em nova amostra



Tabela 4 - Correlações independentes da soropositividade do HIV numa população de doadores de sangue do sexo masculino e feminino da Fundação Pró-Sangue / Hemocentro de São Paulo – jan. 1999 e dez. 2003 (n=740)

VARIÁVEL	AOR (IC 95%)	p
<b>Sexo feminino</b>		
Parceiro sexual usuário de drogas	12,4 (1,3-120,2)	0,03
Parceiro sexual com $\geq 5$ parceiros ou sexo com prostituta	13,0 (2,7-63,2)	0,002
Parceiro sexual HIV positivo	4,8 (0,4-64,3)	0,239
$\geq 2$ parceiros sexuais nos últimos 12 meses	2,3 (1,0-5,3)	0,052
<b>Sexo masculino</b>		
Homem que mantém/manteve relação sexual com outro homem	26,2 (7,8-87,4)	<0,001
Doença Sexualmente Transmissível prévia	3,2 (1,5-6,9)	0,003
Pagou ou recebeu dinheiro por sexo nos últimos 12 meses	2,1 (1,0-4,2)	0,039
$\geq 2$ parceiros sexuais nos últimos 12 meses	2,3 (1,4-3,6)	0,001
Anti-HCV positivo*	4,0 (1,3-12,0)	0,014
anti-HBc positivo <sup>†</sup>	3,8 (1,9-7,7)	<0,001

\* anticorpos contra o vírus da hepatite C, confirmado por Imunoblot em nova amostra

<sup>†</sup> anticorpos totais contra o core do vírus da hepatite B, repetidamente reativo em nova amostra

## **4 Estudo transversal comparativo do perfil do doador de sangue com testes sorológicos reagentes para sífilis**

## **4.1 CASUÍSTICA E MÉTODO**

### **4.1.1 Desenho do estudo**

Estudo transversal no qual doadores de sangue com diagnóstico sorológico de sífilis recente foram comparados com doadores de sangue com diagnóstico sorológico de sífilis pregressa. As características demográficas, categoria da doação, número de doações anteriores, comportamento sexual e história de DST prévias foram dados obtidos de todos os doadores atendidos no Ambulatório de Doadores da Fundação Pró-Sangue/Hemocentro de São Paulo entre 1º de janeiro de 1999 e 31 de dezembro de 2003.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo através do parecer 944/03 de 27 de novembro de 2003 (apêndice 1).

---

#### 4.1.2 Casuística

##### Critérios de inclusão

- Doadores de sangue com EIA reagente para sífilis na triagem sorológica que retornaram para repetição e notificação e foram atendidos no Ambulatório de Doadores da Fundação Pró-Sangue/Hemocentro de São Paulo entre 1º de janeiro de 1999 e 31 de dezembro de 2003.
- Sorologia de repetição com EIA e FTA-abs reagentes para sífilis e VDRL não reagente ou reagente com títulos  $\geq 1/16$ .
- Doadores que após a amostra de repetição retornaram para notificação e nesta ocasião responderam à entrevista padrão (apêndice 3), realizada quando da notificação de doadores com testes sorológicos alterados para sífilis.

##### Critérios de exclusão

- Doadores que não compareceram para coleta de amostra de repetição ou para notificação no Ambulatório de Doadores da Fundação Pró-Sangue/Hemocentro de São Paulo.
- Doadores que não apresentaram o perfil sorológico acima descrito na amostra de doação e repetição.

- 
- Doadores que não responderam à entrevista padrão realizada quando da notificação de doadores com testes sorológicos alterados para sífilis.

Sífilis recente foi definida como VDRL com títulos  $\geq 1/16$ , EIA e FTA-abs reagentes na amostra de repetição. Títulos elevados de VDRL aparecem nas fases iniciais da infecção, principalmente na sífilis primária e secundária. Sífilis progressiva foi definida como VDRL não reagente, EIA e FTA-abs reagentes na amostra de repetição. Este perfil pode ser encontrado em indivíduos com sífilis tratada e na fase de latência tardia (80, 90).

As entrevistas conduzidas quando da notificação dos resultados sorológicos para sífilis seguiram o mesmo padrão descrito anteriormente para HIV (página 37).

Após as entrevistas os doadores foram encaminhados para os Centros de Referência para DST/AIDS nos bairros ou nos municípios de residência ou Liga de Combate à Sífilis e outras Doenças Venéreas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, conforme as condutas padronizadas no Procedimento Operacional Padrão 024-002 do Departamento de Ambulatório de Doadores da FPS/HSP.

---

### 4.1.3 Medidas

Os dados demográficos e epidemiológicos dos casos e controles foram coletados após a doação, quando os doadores que apresentaram sorologias alteradas na triagem sorológica, após repetição de exames, retornavam para orientação e notificação acerca do seu status sorológico. A entrevista de orientação e notificação, como expostos anteriormente, foi realizada por médico através de um questionário padrão que incluía: (1) dados demográficos do doador (sexo e idade); (2) categoria da doação, ou seja, vinculada, altruísta ou autóloga; (3) número de doações prévias; (4) número de parceiros sexuais nos últimos 12 meses; (5) orientação sexual; (6) histórico de sexo com prostitutas; (7) histórico de sexo com prostituta nos últimos 12 meses; (8) histórico de outras DST exceto sífilis; (9) histórico de cancro ou exantema; (10) diagnóstico e tratamento prévio de sífilis. Nos casos positivos, estimativa de tempo; (11) histórico de uso de drogas intravenosas; (12) resultados dos demais testes sorológicos de triagem obrigatórios e resultados complementares realizados na amostra de repetição.

---

#### 4.1.4 Análise Estatística

Os dados foram analisados num estudo transversal comparativo, separadamente, avaliando as respostas positivas aos itens do questionário em doadores com sífilis recente e pregressa. Para a análise bivariada foi utilizado o teste do Qui-quadrado. Os preditores e potenciais variáveis de confusão que foram significantes na análise bivariada, ou seja,  $p < 0,05$ , foram incluídos no modelo multivariado. As variáveis não significantes no modelo multivariado foram eliminadas da apresentação do modelo final, a menos que estas agissem substancialmente como variáveis de confusão da associação entre o status sorológico para sífilis e as demais variáveis. O coeficiente de razão de Person foi utilizado para verificar a adequação de cada modelo. Todos os testes estatísticos foram realizados utilizando-se o software STATA 8.0 (StataCorp, College Station, TX).

#### 4.1.5 Métodos Laboratoriais

Os testes sorológicos de triagem assim como os confirmatórios foram realizados pela Divisão de Sorologia da Fundação Pró-Sangue, utilizando-se reagentes comercialmente disponíveis e aprovados para uso pela Vigilância Sanitária conforme descrito anteriormente nas páginas 40 e 41. O teste de

---

triagem realizado rotineiramente para sífilis é um teste de EIA. Atualmente utiliza-se o Enzygnost\* Syphilis (Dade Behring; Newark, EUA). Os testes confirmatórios foram realizados quando os testes de triagem sorológica foram repetidamente reagentes na amostra de repetição. Rotineiramente utiliza-se como exame confirmatório um VDRL e um FTA-abs. O VDRL em uso atualmente é o V.D.R.L teste (Wiener lab; Rosario, Argentina) e o FTA-abs o Imunopallidum<sup>®</sup> (biolab-Mérieux S/A; Rio de Janeiro, Brasil).



## 4.2 RESULTADOS

No período estudado 754 815 doações foram realizadas. No total, 10 089 (1,3%) bolsas foram descartadas decorrentes da triagem sorológica alterada para sífilis. Do total de bolsas descartadas, 6 293 (62,4%) doadores retornaram para a coleta de uma nova amostra a fim de realizar testes confirmatórios. Após os testes confirmatórios, 1 042 (16,6%) doadores apresentaram EIA, VDRL e FTA-abs reagentes, 2 222 (35,3%) apresentaram VDRL não-reagente e EIA e FTA-abs reagentes, 1 081 (28,6%) apresentaram novo EIA não-reagente, 1 129 (17,9%) apresentaram outra combinação de testes sorológicos para sífilis reagentes e em 99 (1,6%), por motivos técnicos, os testes confirmatórios não foram realizados. Do total de doadores que realizaram testes confirmatórios, 296 (4,7%) apresentaram VDRL com títulos  $\geq 1/16$ , EIA e FTA-abs reagentes e 2 222 (35,3%) VDRL não-reagentes, EIA e FTA-abs reagentes. Destes 2 439 foram entrevistados, 2 161 (88,6%) com o perfil sorológico de sífilis progressa e 278 (11,4%) de sífilis recente (Figura 2). Doadores de primeira vez corresponderam a 61,2% e 59,4% ( $p < ,001$ ) daqueles com sífilis recente e

pregressa respectivamente. Quanto a categoria da doação, 55,8% e 46% dos doadores com sífilis recente e pregressa eram altruístas ( $p=0,02$ ).

A Tabela 5 compara as características demográficas, isto é, sexo e idade. A categoria da doação e número de doações prévias podem ser vistos na Tabela 6. O comportamento sexual, histórico de DST, associação com sorologia reagente para HIV, e tratamento e sintomas de sífilis nos doadores estudados são apresentados na Tabela 7. Doadores com sífilis recente tendem a ser jovens, entre 21-30 anos de idade (46,4%), há mais homossexuais (3,2%) e bissexuais (2,5%), a relatar dois ou mais parceiros sexuais nos últimos 12 meses (30,6%), e sintomas de sífilis primária e secundária (10,4%) quando comparados aos doadores com sífilis pregressa. Por outro lado, doadores com sífilis pregressa tendem a ser mais velhos, entre 41-50 anos de idade (40,3%), heterossexuais (98,7%), a relatar diagnóstico e tratamento para sífilis com maior frequência (27,4%), a relatar outra(s) DST(s) (27,6%), quando comparados aos doadores com sífilis recente. Ainda, 19% dos doadores com sífilis pregressa referiram ter freqüentado zona de prostituição no passado. Somente 11 (6,2%) dos doadores com sífilis recente, e 21 (1,0%) dos com sífilis pregressa referiram ter tido relações sexuais com prostitutas nos últimos 12 meses ( $p<0,001$ ).

A associação do HIV com sífilis (Tabela 7) foi encontrada em cinco (1,8%) doadores com doença recente e apenas um (0,05%) daqueles com doença pregressa ( $p<0,001$ ). Não houve associação com os demais marcadores sorológicos obrigatórios realizados na triagem sorológica de doadores.

---

Na análise multivariada (Tabela 8) os fatores associados com infecção recente foram: idade mais jovem, duas doações prévias (AOR 2,3 IC 95% 1,5-3,6), homem que mantém/manteve relação sexual com outro homem (homossexuais AOR 4,9, IC 95% 1,5-15,5 e bissexuais AOR 4,3, IC 95% 1,1-17,4), dois ou mais parceiros sexuais nos últimos 12 meses (AOR 3,0, IC 95% 1,3-4,0) e positividade confirmada no teste de HIV (AOR 12,9, IC 95% 1,1-152,9).

Importante ressaltar que em 674 (31,2%) doadores entrevistados com sífilis pregressa, em que foi possível estimar o tempo entre a doação de sangue e o diagnóstico de sífilis, verificou-se que doadores do sexo masculino que referiram a doença há menos de cinco anos, relataram com maior frequência sexo com indivíduo do mesmo sexo, do que aqueles que tiveram o diagnóstico de sífilis há mais de cinco anos (OR 13,2, IC 95% 1,8-95,7).

Figura 2. Fluxograma da triagem sorológica para sífilis realizada na Fundação Pró-Sangue /Hemocentro de São Paulo entre janeiro de 1999 e dezembro de 2003

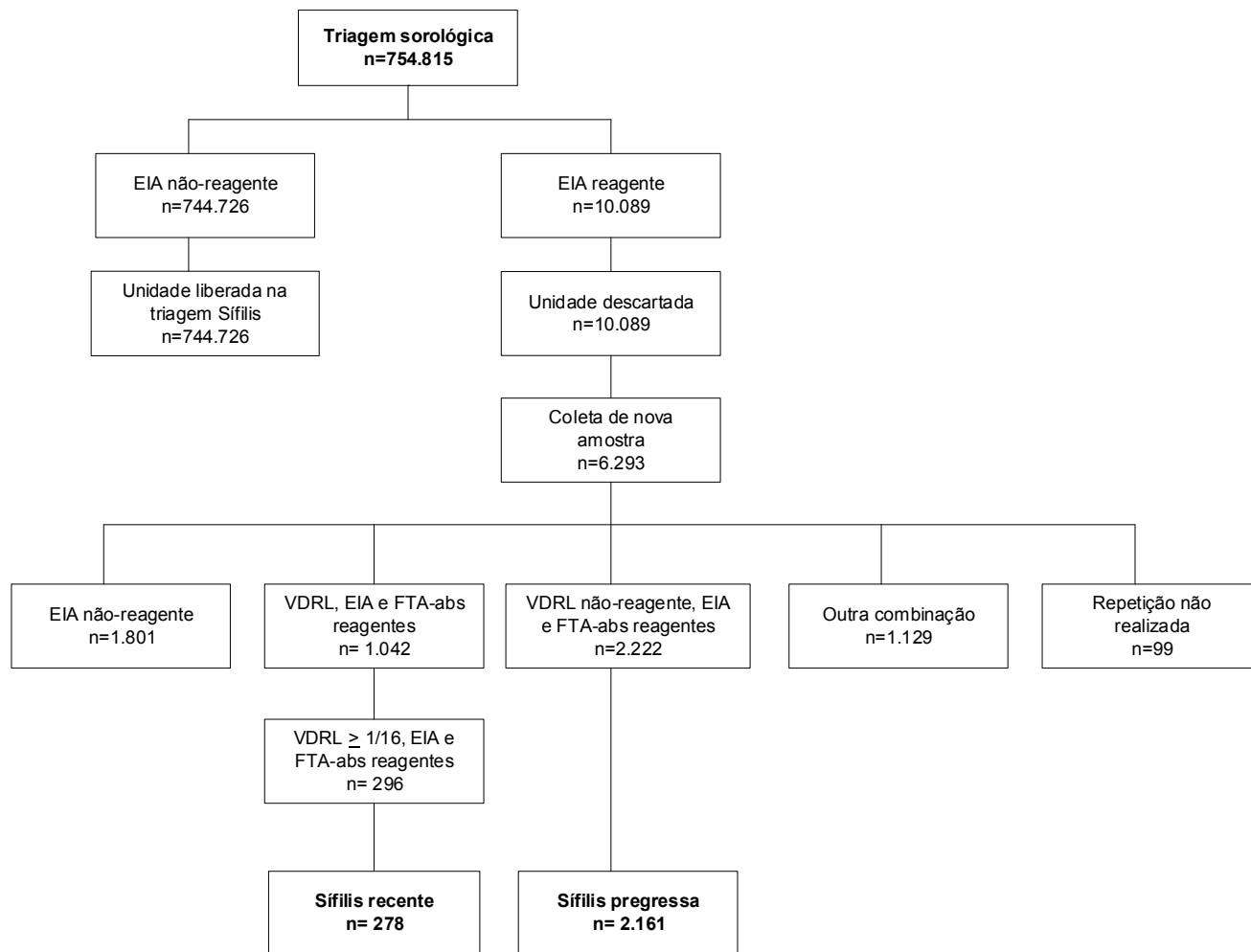


Tabela 5 – Sexo e idade em doadores de sangue com sífilis recente e pregressa da Fundação Pró-Sangue/Hemocentro de São Paulo – jan. 1999 e dez. 2003 (n=2 439)

	Sífilis recente (n=278)		Sífilis pregressa (n=2 161)		p
	n	%	n	%	
Sexo masculino	202	72,7	1 464	67,8	0,1
Sexo feminino	76	27,3	697	32,2	
Idade (Anos)*					<0,0001
≤ 20	20	7,2	16	0,7	
21-30	129	46,4	198	9,2	
31-40	75	27,0	638	29,5	
41-50	39	14,0	870	40,3	
>50	15	5,4	438	20,3	

\* a idade não foi avaliada em um doador com sífilis pregressa devido a perda deste dado

Tabela 6 – Categoria da doação e número de doações prévias em doadores de sangue com sífilis recente e pregressa da Fundação Pró-Sangue/Hemocentro de São Paulo – jan. 1999 e dez. 2003 (n=2 439)

	Sífilis recente (n=278)		Sífilis pregressa (n=2 161)		p
	n	%	n	%	
Categoria de doação					0,02
vinculada	123	44,2	1 166	54,0	
altruísta	155	55,8	993	46,0	
autóloga	0	0	1	0,05	
Numero de doações prévias*					<0,001
0	170	61,2	1 284	59,4	
1	18	6,5	221	10,2	
≥2	86	31,0	645	29,9	

\* devido a perda de dados os totais não perfazem 100%

Tabela 7 – Comportamento sexual, associação com sorologia reagente para HIV, histórico de doença sexualmente transmissível, tratamento e sintomas de sífilis em doadores de sangue com sífilis recente e pregressa da Fundação Pró-Sangue / Hemocentro de São Paulo – jan. 1999 e dez. 2003 (n=2 439)

	Sífilis recente (n=278)		Sífilis pregressa (n=2 161)		p
	n	%	n	%	
Orientação sexual					<0,001
Homossexual	9	3,2	9	0,4	
Bissexual	7	2,5	5	0,2	
Heterossexual	261	94,0	2.132	98,7	
≥ 2 parceiros sexuais (últimos 12 meses)	85	30,6	274	12,7	0,01
Sexo com prostituta	34	12,2	412	19,1	0,006
Sexo com prostituta nos últimos 12 meses	11	6,2	21	1,0	<0,001
Histórico de DST	37	13,3	596	27,6	<0,001
HIV positivo	5	1,8	1	0,1	<0,001
Tratamento para sífilis	21	7,6	591	27,4	<0,001
Sintomas de sífilis	29	10,4	55	2,6	<0,001

\* Doença sexualmente transmissível

Tabela 8 - Variáveis independentes entre doadores de sangue com sífilis recente atendidos na Fundação Pró-Sangue/Hemocentro de São Paulo – jan. 1999 a dez. 2003 (n=2 439)

<b>Variável</b>	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>AOR (IC 95%)</b>
<b>Idade (anos)</b>		
≤ 20	36,5 (15,8-84,1)	24,9 (10,3-60,5)
21-30	19,0 (10,9-33,3)	14,8 (8,2-26,7)
31-40	3,4 (1,9-6,1)	3,3 (1,8-6,0)
41-50	1,3 (0,7-2,4)	1,3 (0,7-2,5)
<b>número de doações anteriores</b>		
1	0,6 (0,4-1,0)	0,7 (0,4-1,2)
2	2,7 (1,9-3,9)	2,3 (1,5-3,6)
3	0,6 (0,4-0,8)	0,8 (0,5-1,1)
<b>Categoria da doação</b>		
Altruística	1,5 (1,2-1,9)	--
<b>Orientação sexual</b>		
homossexual	8,2 (3,2-20,8)	4,9 (1,5-15,5)
bissexual	11,4 (3,6-36,3)	4,3 (1,1-17,4)

continua



<b>Variável</b>	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>AOR (IC 95%)</b>
Número de parceiros sexuais nos últimos 12 meses		
1	0,7 (0,4-1,2)	--
≥ 2	2,3 (1,3-4,0)	3,0 (1,4-4,0)
HIV positivo	39,6 (4,6-339,8)	12,9 (1,1-152,9)
Tratamento anterior para sífilis	0,2 (0,1-0,3)	0,3 (0,2-0,4)
Histórico de DST*	0,4 (0,3-0,6)	0,6 (0,4-0,8)
Sintomas de sífilis	4,5 (2,8-7,1)	3,8 (2,0-7,2)
* Doença sexualmente transmissível		conclusão

## 5 DISCUSSÃO

Os dados demográficos obtidos no estudo caso-controle do perfil do doador de sangue HIV positivo mostraram que os doadores de sangue HIV positivos são na maioria homens jovens, predominantemente com idade entre 21 e 30 anos. Entre homens, a idade mais baixa estava associada com a infecção pelo HIV, mas entre mulheres esta associação não foi encontrada. Na população geral do Brasil, os homens ainda são mais expostos à infecção pelo HIV. No período que abrangeu o presente estudo, 150 645 novos casos de AIDS foram notificados e ocorreram 54 344 mortes no nosso país. A epidemia do HIV/AIDS encontra-se em patamares elevados, porém, no sexo masculino, há uma tendência à estabilização, enquanto no feminino nota-se aumento de novos casos a cada ano (48). A maior prevalência de homens infectados pelo HIV no estudo caso-controle deveu-se a três fatores: a maior prevalência de doadores do sexo masculino na nossa instituição, a maior prevalência de HIV na população geral masculina e a maior inclusão de homens entre os casos. Da mesma maneira, em relação à idade, os doadores de sangue de nossa instituição são jovens e houve maior inclusão de doadores com menos de 30

---

anos entre os casos. Damesyn et al. (98) relatam que doadores de sangue com menos de 25 anos expõem-se a situações de risco com mais frequência do que doadores mais velhos, e deve-se adotar uma abordagem de recrutamento diferenciada para jovens candidatos à doação, enfatizando que aqueles que foram expostos ao risco de se contaminar com o HIV devem se abster de doar sangue. Houve diferença estatisticamente significativa em relação à escolaridade somente entre as mulheres, refletindo entre os doadores de sangue, mudanças que vêm sendo observadas na população geral de portadores do HIV/AIDS, ou seja, a infecção está avançando entre mulheres com grau de escolaridade mais baixo (47). Proporcionalmente mais mulheres do que homens foram incluídos como controles. Uma possível explicação para este achado é que resultados falso-positivos biológicos são mais freqüentemente encontrados entre mulheres. Alguns autores acreditam que resultados falso-positivos biológicos são decorrentes de reações cruzadas entre anticorpos secundários à aloimunização durante a gravidez (99). Entretanto, a ocorrência de resultados falso-positivos biológicos em doadores de sangue ainda é um tema que necessita ser melhor investigado.

A exclusão de doadores com fatores de risco para a infecção pelo HIV iniciou-se em 1983 nos bancos de sangue norte-americanos. Na ocasião a prevalência de doadores de sangue HIV positivos na cidade de São Francisco, Califórnia, era de 1% e caiu para 0,2% após a implantação desta estratégia (100, 101). Com o sucesso desta medida, outros critérios para exclusão de candidatos à doação, que apresentavam fatores de risco para doenças

---

potencialmente transmissíveis pelo sangue, passaram a ser adotados em diversos serviços no mundo todo, de acordo com as características de prevalência destas doenças, o impacto da recusa nos estoques de sangue, a existência ou não de um teste de triagem sorológica e a descoberta de novos patógenos (102-104).

No caso de doadores de sangue HIV positivos, chamou atenção o fato de que cerca de 50% dos casos apresentaram fatores de risco para o HIV, não revelados no momento da triagem clínica, que teriam levado a recusa destes candidatos. Lefrère et al. (74), avaliaram os fatores de risco para a infecção pelo HIV em 74 doadores de sangue HIV positivos entre janeiro de 1988 e dezembro de 1990. Aproximadamente 84% deles apresentavam fatores de risco para o HIV e 54% admitiram ter doado a fim de testar o seu sangue. Por outro lado, apenas 15% revelaram ter omitido informações sobre risco durante a triagem. Posteriormente, o mesmo grupo de pesquisadores (75) analisando outra população de doadores HIV positivos, relataram que 47% dos doadores de sangue com fatores de risco para HIV tinham ciência que o sangue doado poderia transmitir HIV para um receptor. Doll et al. (105) identificaram 829 unidades de sangue HIV positivas entre 3 919 000 unidades doadas em 20 centros dos EUA e entrevistaram 62% destes doadores em relação aos fatores de risco para infecção pelo HIV. Do total de entrevistados, 62% referiram fatores de risco na entrevista pós-doação e 15% referiram que doaram sangue para conhecer seu status sorológico. Em nosso meio, Almeida Neto et al. (106) entrevistaram 66 doadores HIV positivos, por ocasião da notificação acerca do

---

status sorológico destes entre 1995 e 1996. Do total, 97% disseram ter conhecimento sobre o HIV/AIDS, 92% sabiam quais eram os fatores de risco para esta infecção e 85% conheciam os modos de transmissão do HIV. Entre os entrevistados, 48,5% apresentavam fatores de riscos para o HIV que deveriam ter gerado a recusa destes doadores na triagem clínica e aproximadamente 23% confessaram ter doado para obterem resultados de exames.

Dentre os motivos que podem levar os doadores que têm conhecimento acerca de seus fatores de risco a não os revelarem no momento da triagem destaca-se a vontade dos candidatos à doação em conhecer seu status sorológico para o HIV e a eficácia limitada dos métodos empregados na triagem de doadores de sangue.

Os “test seekers” ou buscadores-de-teste são aqueles indivíduos que procuram os hemocentros a fim de obter um teste gratuito para HIV/AIDS e, de antemão, têm conhecimento que se revelarem algum fator de risco durante a triagem clínica serão recusados. Embora a cidade de São Paulo disponha de Centros de Testagem e Aconselhamentos para o HIV/AIDS (CTAs) que realizam exames gratuitos, historicamente os hemocentros brasileiros foram pioneiros na implantação do teste anti-HIV, possuem uma imagem de eficiência aos olhos do público e não estão associados aos estigmas negativos dos CTA-AIDS. Além disso, o ato de doar sangue é incentivado pela sociedade e o doador é bem visto pela comunidade (55, 107). Os buscadores-de-teste podem ser encontrados entre 15% a 54% dos doadores HIV positivos (74, 105, 106) e

---

entre 1% a 15% na população geral de doadores de sangue (105, 108-111). Gonzalez et al. (55) encontraram 8,8% de buscadores-de-teste em 1 600 candidatos a doação de sangue da FPS/HSP. Os buscadores-de-testes foram mais freqüentemente encontrados entre homens e indivíduos com menor escolaridade. Além disso, foram associados com a positividade para o Herpesvírus tipo 2 (utilizado como marcador indireto de risco para a infecção sexual pelo HIV), HBsAg e HTLV I/II. Por outro lado, Stigum et al. (110), encontraram 2,8% de buscadores-de-teste numa população de 5 859 doadores de sangue na Noruega. Curiosamente, somente 13% dos buscadores-de-teste apresentavam fatores de risco para o HIV. Os buscadores-de-teste foram mais freqüentemente encontrados entre homens, jovens, indivíduos que haviam se testado anteriormente para HIV, doadores que deram dinheiro em troca de sexo e entre mulheres que tinham um parceiro sexual que manteve relação com outro homem. A questão crucial levantada pelos autores é se realmente os buscadores-de-teste, na população estudada, representam um risco para os serviços de hemoterapia locais.

Na prática diária é muito difícil de eliminar os buscadores-de-teste do “pool” de doadores de sangue. Segundo Mvere et al. (111), oferecer testes gratuitos para o HIV aos candidatos à doação de sangue, não é uma medida eficaz para identificar buscadores-de-teste ou doadores HIV positivos. Medidas educacionais explicando sobre o risco residual da transmissão de HIV por transfusões sanguíneas e orientando estes indivíduos a procurarem os CTA-AIDS podem surtir efeitos (67). Campanhas governamentais e dos hemocentros

---

alertando sobre a epidemia de HIV/AIDS e desestimulando candidatos de risco a doarem sangue foram capazes de diminuir a prevalência de doadores HIV positivos nos hemocentros da Tailândia (112).

No presente estudo, avaliamos a eficácia da triagem clínica realizada através de entrevistas face-a-face com perguntas diretas sobre situações de risco para o HIV. Silvergleid et al. (113) referem que o questionamento direto do candidato à doação de sangue é muito mais eficaz do que o questionamento indireto. Os autores obtiveram aprovação deste método por 90% dos doadores e a análise das recusas por situações de risco para HIV aumentaram em cinco vezes quando o questionamento foi direto, mostrando que as entrevistas face-a-face com perguntas explícitas sobre fatores de risco para HIV têm um impacto positivo na segurança do sangue. Mayo et al. (114) comparando dois tipos diferentes de intervenções, perguntas explícitas e diretas sobre situações de risco para HIV versus perguntas indiretas, também evidenciaram que candidatos de risco eram triados com mais acurácia quando as perguntas sobre situações de risco eram realizadas diretamente de maneira explícita e os doadores não sentiram-se ofendidos pela abordagem direta. Gimble e Friedman (115) avaliaram o impacto de entrevistas através de questões diretas e face-a-face sobre situações de riscos para HIV versus entrevistas escritas que apenas sugeriam quais seriam as situações de risco para HIV/AIDS. Os autores relatam que somente 1% dos candidatos não mais retornariam para novas doações caso fossem questionados sobre situações de risco para HIV, ainda, 3% e 7% dos triados através de questões escritas e face-a-face respectivamente,

sentiram-se embaraçados. Por outro lado, 92% dos triadores acharam o treinamento recebido para avaliar a entrevista escrita adequado e 83% dos triadores referiram que o treinamento foi adequado nas entrevistas face-a-face. O tempo mediano de triagem foi de 7,5 minutos para as perguntas escritas e 7,6 minutos para as face-a-face. Finalmente os autores concluem que entrevistas face-a-face com questionamento explícito sobre situações de risco para HIV foram mais eficazes. Mediante estes achados e levando-se em consideração características educacionais da nossa população, a maioria dos hemocentros brasileiros adota entrevistas com perguntas diretas e face-a-face como padrão na triagem clínica de doadores de sangue.

Embora as entrevistas face-a-face sejam mais eficazes que as escritas e capazes de facilitar o processo de triagem principalmente para candidatos com baixo grau de escolaridade, quando as perguntas sobre comportamento sexual são feitas diretamente alguns candidatos podem sentir-se constrangidos em revelar aspectos íntimos de suas vidas. Ainda, a maneira que a entrevista é conduzida pode influenciar no resultado da triagem. Geralmente os triadores, acostumados a repetirem as mesmas perguntas diversas vezes no dia, por vários dias, desenvolvem um método automático de entrevistar com o mesmo tom de voz e velocidade para qualquer pergunta. Segundo O'Brien et al. (116) alguns chegam a perguntar tão rápido que não permitem que o candidato entenda o que está sendo questionado. Estudos anteriores apontam que o uso de questionários computadorizados aumenta o relato sobre questões estigmatizantes tais como, comportamento sexual, tabagismo, alcoolismo e



---

abuso de drogas ilícitas. (117-120). Na triagem clínica de doadores alguns sistemas informatizados já foram testados. Zuck et al. (121) demonstraram, em um estudo piloto, que um sistema audiovisual computadorizado e interativo foi efetivo quando aplicado na triagem clínica de doadores nos EUA. A maioria dos candidatos considerou o sistema fácil de ser utilizado, especialmente entre jovens e candidatos com menor nível educacional, e relatou que se sentiram mais propensos a voltar a doar caso este sistema fosse empregado no lugar de entrevistas face-a-face. Sellors et al. (60), no Canadá, realizaram um estudo randomizado comparando as taxas de recusa de candidatos à doação de sangue triados tanto por um sistema computadorizado quanto por um questionário escrito. O questionário computadorizado foi capaz de detectar 2,4% de candidatos com fatores de risco para HIV não detectados através do questionário escrito. Sanchez et al. (59) avaliaram através de questionários uma população de 92 581 doadores de sangue nos EUA e concluíram que um sistema computadorizado encorajou 29% dos candidatos, com fatores de risco para doenças transmissíveis por sangue, a revelarem estes riscos no momento da triagem, mas 5% dos doadores sem fatores de risco sentiram-se desencorajados a doar caso o sistema computadorizado fosse utilizado em substituição as entrevistas face-a-face. Katz et al. (58) adaptaram o questionário padrão da Associação Americana para Bancos de Sangue para um sistema audiovisual computadorizado e testaram o sistema durante dois anos em bancos de sangue norte-americanos. Tanto doadores quanto triadores sentiram-se mais satisfeitos em utilizar o modelo computadorizado, o tempo

---

médio de cada triagem aumentou em 5 minutos e um número maior de candidatos com fatores de risco foi identificado em relação às entrevistas escritas e face-a-face. Portanto, estudos randomizados avaliando a eficácia de entrevistas face-a-face versus sistemas audiovisuais computadorizados em nosso meio se fazem necessário para estabelecer qual o método padrão mais adequado que deve ser utilizado na triagem de candidatos à doação de sangue. Além disso, o aprimoramento do voto de auto-exclusão e a implantação de sistemas telefônicos confidenciais de auto-exclusão são alternativas que podem ser utilizadas para garantir maior segurança do sangue doado (62, 122).

A ausência de fatores de risco na outra metade dos casos submetidos às entrevistas pós-doação pode ser explicada pela recusa destes doadores em revelar aspectos particulares de suas vidas, ou também da falta de conhecimento acerca de situações de risco para HIV que seus parceiros foram expostos (74). Deve-se ressaltar que a epidemia de HIV/AIDS está em contínua mudança em nosso país, com o aumento da incidência de infecções nas populações sem risco evidente, principalmente entre mulheres heterossexuais com parceiro sexual fixo (47).

Na entrevista pós-doação, quase 10% dos controles mencionaram fatores de risco para o HIV que não foram declarados no momento da triagem. Este número pode ser um reflexo da falta de eficácia da triagem clínica que, conforme mencionado anteriormente, é um problema mundialmente presente no dia-a-dia dos hemocentros. Pelo fato destes doadores terem sido submetidos ao processo de notificação semelhante aos portadores do HIV, é

possível também que no momento da entrevista pós-doação, estes indivíduos estivessem mais propensos a responderem positivamente perguntas sobre riscos em se adquirir o HIV. É digno de nota, que o fator de risco mais prevalente entre os controles, que teria levado à recusa na triagem clínica, foi pagar ou receber dinheiro por sexo. Este achado sugere que sexo pago seja uma atividade relativamente freqüente entre doadores de sangue e, o fato do doador manter relação sexual paga, utilizando preservativos, pode ser uma das causas de omissão desta informação na triagem clínica.

O estudo apresentado mostrou que nos doadores de sangue do sexo masculino, homens que mantêm ou mantiveram relação sexual com outros homens continua sendo o maior preditor de infecção pelo HIV, enquanto nas mulheres, o comportamento sexual de seu parceiro foi o maior preditor de infecção pelo HIV. Outros estudos no Brasil (106), EUA (105) e França (74, 75) também apontam o relacionamento sexual de homens com parceiros do mesmo sexo como principal fator de risco em doadores de sangue HIV positivos. Este achado é de fundamental importância em vista da recente mudança dos critérios de triagem no Brasil e Argentina (57, 123). Atualmente, somente são recusados como doadores, homens que mantiveram relações sexuais com outros homens nos últimos 12 meses. Na época em que o estudo foi realizado, homens que referissem relação sexual com outros homens a qualquer tempo deveriam ser recusados em definitivo (124). A recusa definitiva de HSH tem sido muito criticada e considerada por alguns como discriminatória e homofóbica. A recusa temporária de homens que mantiveram relação sexual

com outros homens por 12 meses, a princípio parece ser mais consistente, pois apenas excluiria candidatos que potencialmente estivessem em período de janela imunológica para o HIV, seria menos discriminatória e aumentaria o “pool” de doadores de sangue (125). Na literatura médica há poucas publicações sobre este tema tão polêmico. Germain et al. (126) avaliaram o impacto da política de recusa temporária de HSH por 12 meses em relação ao risco de transmissão de HIV por transfusões e os benefícios desta política no estoque de sangue numa população de 220 000 doações/ano. Caso esta política fosse adotada, resultaria no acréscimo em 8% de risco de uma unidade contaminada pelo HIV não ser detectada, o que equivale ao escape de uma unidade a cada 16 anos no Canadá e uma unidade a cada 1,1 ano nos EUA. Em contrapartida, o número de doações aumentaria em 1,3% ao ano. Os autores argumentam que embora o risco seja pequeno, o atual paradigma da segurança transfusional reza que qualquer mínimo aumento de risco de transmissão de doenças é inaceitável mesmo que haja um aumento dos estoques de sangue. Importante notar que em nossa instituição o número de doações/ano é bem próximo do apresentado no estudo de Germain et al. (126), entretanto o risco residual estimado de transmissão do HIV é 167 vezes maior (64, 66). Soldan e Sinka (127) avaliaram se a recusa por 12 meses de HSH ou a não recusa de HSH interfere na segurança transfusional. Ainda, estimaram o risco de unidades de sangue infectadas pelo HIV poderem ser disponibilizadas para uso caso estes critérios fossem adotados. O modelo estipulado pelos autores mostra que caso HSH fossem recusados por 12 meses ou fossem

aceitos, sem restrições, o aumento no risco de uma unidade infectada pelo HIV ser liberada para uso seria de 60% (aumentando de 0,45% ao ano para 0,75% ao ano) e de 500% (2,5% ao ano) respectivamente. O aumento na quantidade de doações seria relativamente pequeno, ou seja, menos que 2% ao ano. A probabilidade de outras doenças transmissíveis por sangue como, por exemplo, o herpesvírus simples ou o do tipo 8 e as hepatites A e B, aumentaria caso a recusa definitiva de HSH fosse abolida. Adotando-se como critério a recusa definitiva de HSH, a estimativa dos autores é que a liberação de uma doação infectada a cada três anos é prevenida quando comparada com a recusa de HSH por 12 meses, e uma doação infectada pelo HIV a cada seis meses é prevenida quando comparada com a não recusa de HSH. Além disso, a não recusa de candidatos HSH é capaz de aumentar a prevalência de doadores HIV positivos, e tendo em vista a rara, mas possível, possibilidade de resultados falso-negativos nos testes de triagem sorológica (128), o risco de transmissão de uma unidade HIV positiva aumentaria. Em resumo, as evidências mostram que em países desenvolvidos, a abolição do critério de recusa de HSH ou a recusa temporária destes por 12 meses aumenta as chances de transmissão de HIV. Considerando que HSH foi o principal preditor de infecção pelo HIV na população estudada, o risco residual de transmissão do HIV transfusional ser de 10 a 167 vezes maior em nosso meio, a incidência de resultados falso-positivos não ser conhecida no Brasil e uma parcela importante destes doadores omitirem informações relevantes na triagem clínica, de um ponto de vista mais conservador a recusa de HSH parece ser a decisão mais correta

para se garantir transfusões sangüíneas mais seguras. Por outro lado, pode se argumentar que a rigidez do critério para recusa de HSH que foi aplicado na época que o presente estudo foi realizado, tenha sido responsável pela não admissão dos doadores especificamente deste fator de risco. Quanto à recusa de HSH por 12 meses, não se pode perder de vista que o risco de transmissão de unidade HIV infectada também aumenta quando comparado à recusa definitiva e parece ser uma decisão mais baseada na necessidade de mostrar ao mundo que o Brasil tem uma política global muito avançada em relação ao HIV/AIDS e não alinhada à busca de transfusões cada vez mais seguras.

A adoção de um critério de triagem baseado no número de parceiros sexuais já foi aplicada anteriormente no Brasil (129). Do ponto de vista do triador, o aceite ou a recusa de candidatos à doação baseado no número de parceiros sexuais é uma medida bem prática. Porém, a real eficácia desta conduta é questionável. No presente estudo, doadores que referiram ter tido dois ou mais parceiros sexuais nos últimos 12 meses, apresentaram associação com o HIV e com a sífilis recente. Parazzini et al. (130), não encontraram uma correlação linear entre número de parceiros sexuais e risco de infecção pelo HIV. Silvani et al. (131) encontraram associação entre sífilis e hepatite C, mas não com o HIV, em candidatos à doação denominados de risco médio. Esses candidatos foram definidos como: heterossexuais com parceiros casuais ou com três ou mais parceiros sexuais, nos últimos 12 meses; usuários de drogas não injetáveis consideradas leves (*Cannabis sativa*) ou que referiram parceiro usuário de drogas pesadas, não-injetáveis (cocaína ou ecstasy). Os autores

---

recusaram 6% dos candidatos de risco médio, taxa considerada alta em relação às necessidades do serviço. A recusa foi baseada no risco potencial destes doadores estarem em período de “janela imunológica” para o HIV, transmitirem um mutante do vírus da hepatite B ou outras infecções por causadas por herpesvírus ou retrovírus, que não são rotineiramente triados. No Reino Unido, a transmissão do HIV via heterossexual está aumentando, mas parece estar mais associada a determinadas minorias étnicas do que com o número de parceiros sexuais (132). Do ponto de vista de segurança transfusional, recusar candidatos que tiveram dois ou mais parceiros sexuais em nosso meio parece ser uma medida adequada, porém o impacto desta mudança nos estoques de sangue é motivo de estudo.

Uma conduta prática, capaz de incrementar a eficácia da triagem clínica, consiste na adoção de parâmetros de triagem mais focados nos próprios fatores de risco, para candidatos homens, e nos fatores de risco de seus parceiros para as candidatas mulheres. Pequenas adaptações nos questionários de triagem e no formato da entrevista podem aumentar a sensibilidade da triagem clínica. A hipótese de validar os demais fatores de risco para a realidade nacional também é muito atraente. Embora tenha sido possível identificar quais os fatores de risco que foram realmente relevantes na triagem clínica, não se sabe qual o impacto que a adoção de cada um destes critérios, conforme mencionado no parágrafo anterior, teria sobre os estoques de sangue nas diversas regiões do país. Com certeza, a implantação de modelos para análises

---

de segurança, suficiência, custo e benefício, já em uso em outros países (133), pode colaborar nas decisões das políticas de sangue em nosso meio.

Dois marcadores sorológicos foram fortemente associados com o HIV em homens: o anti-HCV e o anti-HBc total. A prevalência do anti-HCV em doadores de sangue é maior em doadores que receberam transfusões sangüíneas antes de 1992, época em que a triagem para este agente ainda não era realizada rotineiramente no Brasil, e em usuários de drogas injetáveis (134, 135). Tendo em vista não ter sido encontrada correlação entre transfusões sangüíneas e positividade para o HIV, é mais provável que esta associação refletiu uma maior exposição dos casos ao uso de drogas intravenosas, situação não relatada também na entrevista pós-doação. Conforme mencionado anteriormente, situações estigmatizantes são muito difíceis de serem tratadas através de entrevistas face-a-face. Este achado reforça a necessidade de novas estratégias de triagem mais eficazes para determinados grupos de doadores expostos às situações de risco que carregam um estigma social. O anti-HBc total também está associado ao uso de drogas injetáveis, mas no nosso meio, é freqüentemente mais associado à transmissão sexual que, por sua vez, é a via mais comum de transmissão do HIV (136).

Em relação ao estudo transversal comparativo do perfil do doador de sangue, com testes sorológicos para sífilis, foi observado que os doadores eram predominantemente do sexo masculino e adquiriram esta infecção, em sua maioria, por via heterossexual. Os doadores com sífilis pregressa eram mais velhos, a maior parte deles eram doadores vinculados, um a cada cinco



mencionou ter mantido relações sexuais com prostitutas no passado e somente 1% deles apresentou este risco nos últimos 12 meses. Ainda, um terço dos doadores com sífilis pregressa apresentaram outras DST. Doadores com sífilis recente eram mais jovens, em sua maioria altruístas, apresentaram mais relatos de orientação homo ou bissexual e uma associação com o HIV 18 vezes maior do que aqueles com sífilis pregressa. Pouco mais de 30% deles mantiveram contato sexual com dois ou mais parceiros e 6% com prostitutas nos últimos 12 meses.

Uma maior prevalência de doadores com faixas etárias mais elevadas dentre aqueles com sífilis pregressa era um dado esperado, pois indivíduos mais velhos foram expostos por mais tempo a sífilis e a prevalência desta infecção era muito maior no passado (81). Kutner (137) estudou candidatos à doação da FPS/HSP e observou que a idade dos candidatos foi o fator demográfico que mais freqüentemente influenciou a ocorrência de teste sorológico positivo. Quanto maior a idade, maior a probabilidade dos candidatos serem positivos, tanto globalmente, como por sorologia individual, exceto para HIV. No presente estudo, infecções recentes foram mais encontradas nas faixas etárias mais baixas, nas quais encontramos doadores mais propensos a exporem-se a situações de risco associadas às doenças transmissíveis pelo sangue (98, 138). Na análise multivariada foi observado que quanto mais jovem o doador maior a probabilidade dele apresentar sífilis recente. Aberle-Grasse et al. (139) comparando doadores de sangue com sífilis recente e pregressa observaram que as infecções recentes são mais freqüentes na faixa etária de

17 a 24 anos, independentemente do sexo, e nas demais faixas etárias encontraram maior prevalência de sífilis progressa. Gardella et al. (82) avaliaram 516 casos de sífilis recente notificados ao CDC entre 1995 e 2000 e observaram que mais do que 60% dos casos ocorreram em homens e a mediana da idade dos casos era de 31 anos para sífilis primária, 33 para secundária e 32 para a fase de latência precoce. O aumento do sangue disponível para uso depende em grande parte do recrutamento de novos doadores, na sua maioria jovens. Estes dados demonstram a necessidade de campanhas educacionais sobre prevenção de doenças sexualmente transmissíveis focadas na população mais jovem, utilizando meios de comunicação e linguagem adequadas, e a necessidade dos hemocentros de reforçar entre os jovens a mensagem de que caso eles tenham sido expostos ao risco de adquirir DST não devem doar sangue.

Os testes sorológicos realizados rotineiramente nos hemocentros, cuja função primordial é garantir a segurança do sangue a ser transfundido, acabam indiretamente trazendo um benefício para a saúde pública da população. (140, 141). Doadores de sangue com testes sorológicos para sífilis reativos são rotineiramente notificados e encaminhados para centros de referência. Orton et al (95) relatam que 51% dos doadores, confirmadamente positivos, triados para sífilis através do PK-TP e com FTA-abs, apresentam história de sífilis tratada. Na Fundação Pró-Sangue apenas 30% dos doadores com perfil sorológico semelhante mencionou tratamento prévio e somente 2,6% relataram ter apresentado algum sintoma de sífilis no passado. Importante ressaltar que os

---

doadores de sangue, com perfil sorológico de sífilis pregressa que não receberam tratamento, tanto podem estar em fase latente, e caso não sejam tratados, podem evoluir para uma sífilis terciária, quanto podem ter feito uso de algum antibiótico para outra infecção e, sem tomar conhecimento, foram curados. Estes doadores devem ser encaminhados, conjuntamente com os contactantes sexuais, da mesma maneira que aqueles com sífilis recente, aos centros de referência, pois além do tratamento para sífilis necessitam de um acompanhamento longitudinal a fim de garantir a cura da doença. Outras DST foram relatadas por um terço dos doadores com sífilis pregressa e 13% dos com sífilis recente, caracterizando uma população com comportamento sexual de risco não só para sífilis como para as demais DST. Portanto, um atendimento médico focado nas DST e medidas preventivas são necessárias nesta população de indivíduos. Da mesma forma, como observado no estudo caso-controle do perfil de doadores HIV positivos, o relato de DST prévia deve sempre ser bem detalhado na triagem de doadores, pois pode revelar candidatos com perfil de risco para doenças transmissíveis por sangue.

Pouco mais de 6% dos doadores com sífilis recente relataram orientação homo ou bissexual. Na Europa e na América do Norte houve um aumento de novos casos de sífilis em populações de HSH (138, 142). Nos Estados Unidos, entre os anos de 1990 e 2000, a taxa de sífilis primária e secundária caiu 90% entre os homens e 89% nas mulheres. Mas de 2000 a 2003 ocorreu um grande aumento (62%) entre os homens com significativa queda (53%) na taxa de incidência entre as mulheres. Esta diferença sugeriu aos autores inferir que os

infectados eram homossexuais e bissexuais (143). Na população estudada na FPS/HSP a contaminação por sífilis ocorreu predominantemente em heterossexuais, porém doadores do sexo masculino com sífilis recente referiram 10 vezes mais relação sexual com parceiro do mesmo sexo quando comparados aos doadores com sífilis pregressa. Além disso, doadores de sangue com sífilis recente apresentaram uma associação 50 vezes maior com o HIV em relação à população geral de doadores de sangue da FPS/HSP (94). Tanto o HIV quanto a sífilis são doenças associadas a comportamento sexual de risco e a coinfeção com o HIV torna a sífilis mais difícil de ser tratada e curada (144). Embora haja uma forte associação entre a sífilis e o HIV, a utilidade dos testes sorológicos para sífilis como marcador indireto da infecção pelo HIV parece ser negligenciável. A mais extensa publicação avaliando esta questão foi realizada por Herrera et al. (145), durante a era pré-NAT, nos EUA. Este estudo mostrou que doadores com testes sorológicos positivos para sífilis apresentavam 12 vezes mais probabilidade de serem HIV positivos do que aqueles com testes negativos. Entretanto, somente um caso a cada cinco anos de HIV transfusional poderia ser removido indiretamente devido a um teste sorológico positivo para sífilis, a um custo anual de 16 milhões de dólares. No estudo aqui apresentado, a chance de um doador com sífilis recente ser HIV positivo foi quase 40 vezes maior do que aqueles com sífilis pregressa, demonstrando, na nossa população de doadores de sangue, a estreita associação da sífilis com o HIV, amplamente evidenciada em publicações estrangeiras (146-148). Pode se supor que a estimativa do custo-benefício dos

---

testes de triagem para sífilis como marcadores indiretos da janela imunológica para HIV, em nosso meio, revele uma situação diversa da relatada por Herrera et al. (145). Porquanto, em comparação com os EUA, a prevalência do HIV é cerca de 10 vezes maior em doadores de sangue de primeira vez da FPS/HSP (54), doadores de repetição ainda não são um realidade brasileira (53), e a prevalência de sífilis em doadores de sangue é bem maior no Brasil do que nos países desenvolvidos (94, 141).

Outro aspecto interessante a ser abordado é a diversidade de métodos de triagem que são utilizados nos serviços de hemoterapia brasileiros. Embora a maioria dos doadores estudados não mencionou doações anteriores, quase 40% dos doadores com sífilis recente e pregressa já haviam doado sangue anteriormente. Caso estes doadores tivessem mencionado alteração sorológica em doação anterior teriam sido recusados na triagem clínica. Portanto, podem ter omitido esta informação na triagem clínica, mas é possível supor que parte dos doadores com sífilis pregressa tenham sido submetidos a triagem sorológica através de um teste não treponêmico na doação anterior e não estavam cientes acerca de seu status sorológico. Embora a triagem realizada pelos métodos não treponêmicos tenha baixo custo e, como apresentado anteriormente, possibilite aos hemocentros obter maior disponibilidade de hemocomponentes, é possível que muitos doadores com sífilis latente, que caracteristicamente apresentam baixo risco de bacteremia, mas necessitam de tratamento (82), não tenham sido identificados através dos testes não treponêmicos. Além disso, no grupo de doadores de sangue com sífilis

pregressa, entre doadores do sexo masculino, houve mais relatos de HSH naqueles que tiveram sífilis há menos de cinco anos em comparação aos que tiveram esta doença há mais de cinco anos, caracterizando uma subpopulação de maior risco para adquirir outras DST, incluindo o HIV. Portanto, a triagem sorológica de doadores através de métodos treponêmicos, como o EIA, além de possibilitar a detecção de infecções recentes e progressas para sífilis e ser automatizada, potencialmente garante mais segurança ao sangue doado. Importante ressaltar que atualmente uma média de 500 doações de sangue ao dia são submetidas a triagem sorológica no Hemocentro de São Paulo e o tempo ideal de liberação dos hemocomponentes não deve ultrapassar 24 horas. Esta necessidade, por si só, exige automatização da triagem clínica. Em resumo, em países desenvolvidos e em desenvolvimento com baixa prevalência de sífilis em doadores de sangue, os métodos treponêmicos seriam a alternativa de escolha para um estoque de sangue mais seguro. Por outro lado, em países com alta prevalência de sífilis nos seus doadores de sangue, a adoção de métodos não treponêmicos na triagem seria mais racional, porém é necessário enfatizar que esta medida é indicada para manter estoques adequados com baixo custo operacional, mas não para garantir maior segurança transfusional.

O estudo transversal comparativo do perfil do doador de sangue com testes sorológicos para sífilis, diferentemente do estudo caso-controle do perfil epidemiológico de doadores de sangue HIV positivo, demonstrou associação de casos de sífilis recente com doações altruístas. Ainda, houve associação entre

---

sífilis recente e doação prévia, sugerindo que alguns doadores de sangue deste grupo possam ser buscadores-de-teste. Um estudo recentemente realizado na FPS/HSP mostra que a prevalência e incidência do HIV foram maiores entre doadores altruístas do que entre vinculados (54). Os autores argumentam que este achado pode ser explicado devido a maior proporção de buscadores-de-teste entre doadores altruístas. Entretanto, Gonzalez et al. (55) estudando os buscadores-de-teste na mesma instituição, não encontraram diferenças estatisticamente significantes de buscadores-de-teste entre doadores altruístas e vinculados. É provável que esta diferença seja menor do que esperada e que os estudos caso-controle do perfil do doador de sangue HIV positivo e o de Gonzalez et al. (55) não apresentaram poder estatístico suficiente para detectar esta pequena diferença, contrariamente ao estudo transversal comparativo do perfil do doador de sangue com testes sorológicos para sífilis e Barreto et al. (54) que avaliaram uma população maior de doadores. Os dados encontrados reforçam a estratégia proposta por outros autores que consiste em fidelizar doadores de sangue vinculados que apresentam testes sorológicos de triagem negativos ao “pool” de doadores de repetição, a fim de aumentar os estoques de sangue. e manter a segurança da unidades disponíveis para transfusão (149).

Nos estudos apresentados há algumas limitações que necessitam ser discutidas. No estudo caso-controle do perfil do doador de sangue HIV positivo, os participantes foram selecionados através de uma amostra sequencial de conveniência. Entre os casos houve maior participação de homens mais velhos

e entre os controles mulheres mais jovens. Com a finalidade de avaliar a tendência deste viés, a associação entre a idade e fatores de risco foi estudada. Para mulheres, as faixas etárias mais baixas estavam associadas com dois ou mais parceiros sexuais nos últimos 12 meses. Considerando que mulheres mais jovens tiveram maior participação no grupo controle, a associação de idade com a variável, dois ou mais parceiros nos últimos 12 meses, poderia resultar numa associação subestimada deste fator de risco com o HIV. No caso dos homens, faixas etárias mais baixas estavam associadas com as variáveis HSH e dois ou mais parceiros sexuais nos últimos 12 meses, enquanto faixas etárias mais altas estavam associadas com infecção pela hepatite C e histórico de DST. Tendo em vista que HSH foi o maior preditor de infecção pelo HIV, o efeito provável da inclusão de mais controles de faixas etárias mais baixas seria subestimar a associação entre HSH e HIV encontrada. Por outro lado, a participação de indivíduos com faixa etária mais alta entre os casos pode ter superestimado a associação do HIV com hepatite C e histórico de DST. O potencial viés de participação em relação ao gênero sexual foi contornado através da estratificação por sexo da análise estatística. Outro potencial viés refere-se a rotina de notificação do doador acerca de seu status sorológico previamente à entrevista pós-doação. É possível que os participantes ao conhecer seu status sorológico respondessem de maneira diferente à entrevista, assim como o pesquisador, ao saber que o doador era HIV positivo ou negativo, desse mais ou menos ênfase às perguntas sobre fatores de risco. É necessário ponderar que do ponto de vista ético, a entrevista cega para



doadores submetidos a espera por vários dias de uma confirmação sorológica não é ideal e ainda, as rotinas de notificação dos doadores, de acordo com as normas éticas e técnicas da instituição, estavam solidamente estabelecidas antes do início do protocolo de estudo. A seleção de doadores falso-positivos como controles, de certa maneira, amenizou este viés, pois tanto os casos como os controles foram sistematicamente submetidos a mesma rotina de convocação, coleta de nova amostra e, notificação conforme o procedimento operacional padrão vigente no departamento. Quanto ao estudo sobre sífilis, há algumas questões ainda em aberto que não foram totalmente esclarecidas em relação aos algoritmos utilizados na triagem de doadores de sangue. Primeiramente, é importante ressaltar que métodos laboratoriais empregados na triagem clínica de doadores, por si só, não são suficientes para se estabelecer um diagnóstico. A ocorrência de resultados falso-positivos é amplamente conhecida, particularmente nos casos de sífilis (80, 89, 144). O valor preditivo de um teste depende do método utilizado e da prevalência da infecção na população estudada. Tendo em vista esta limitação, no protocolo apresentado optou-se por considerar como sífilis recente doadores que apresentaram títulos altos de VDRL acompanhados por positividade do FTA-abs e do EIA. Em relação a sífilis pregressa somente foram incluídos doadores com VDRL negativo e FTA-abs e EIA reagentes. Portanto, outros perfis sorológicos que poderiam causar dúvidas quanto a sua interpretação, por exemplo, VDRL em baixos títulos acompanhado por positividade do FTA-abs e do EIA, foram excluídos da amostra. Em segundo lugar, não se conhece a real

infectividade de doadores de sangue com sífilis recente. As análises de endemias de sífilis nos EUA mostram que o DNA do *T. pallidum* pode ser detectado em amostras de sangue de indivíduos contaminados nas diversas fases de sífilis (87, 150). Em contraste, um estudo em 196 amostras de doadores de sangue com RPR positivo e negativo não detectou DNA circulante do *T. pallidum* na população estudada (144). Um viés importante no estudo de Orton et al. (144) foi a ausência de titulação do RPR, o que impede de caracterizar com mais precisão em qual fase da doença estes indivíduos se encontravam. Caso os títulos de RPR fossem baixos, caracterizando cicatriz sorológica ou sífilis latente, seria esperado que o DNA para *T. pallidum* fosse negativo. Uma das limitações do estudo aqui apresentado foi a não realização da detecção do DNA para *T. pallidum* que poderia ajudar a esclarecer um pouco mais sobre a infectividade de doadores com sífilis recente em nosso meio. Posteriormente ao protocolo apresentado, um novo estudo caso-controle com doadores com sífilis recente, pregressa e com testes falso-positivos foi desenhado e está sendo conduzido na Fundação Pró-Sangue. A positividade do PCR para *T. pallidum* nos diferentes grupos é um dos parâmetros finais a ser avaliado e com certeza será de grande utilidade para esclarecer a real infectividade de doadores de sangue com diversos perfis sorológicos para sífilis. Por fim, da mesma maneira que no estudo caso-controle de doadores HIV positivos, um potencial viés no momento da notificação também pode ter ocorrido, conforme discutido acima.

Além das propostas pontuadas no decorrer da discussão, restam ainda algumas propostas futuras a ser consideradas. A validação dos critérios de triagem associados à infecção pelo HIV a nível nacional é um ponto importante a ser avaliado. Através deste processo é possível certificar quais critérios são realmente imprescindíveis para serem implantados na rotina da triagem clínica dos serviços de hemoterapia a fim de manter um estoque de hemocomponentes ao mesmo tempo seguro e adequado para atender a demanda. Além disso, uma adaptação das normas legais baseadas em estudos populacionais tem muito mais credibilidade entre os profissionais da área de saúde, doadores, pacientes e da comunidade como um todo. A percepção pública de que a triagem clínica é justa, baseada em critérios que acima de tudo buscam a segurança dos doentes que necessitam de transfusões, é um dos pontos fundamentais para este processo ser aprimorado. Quando os critérios de triagem são muito flexíveis, a segurança do sangue fica comprometida, quando os critérios de triagem são muito restritivos, os doadores são compelidos a esconder informações tornando a triagem clínica inefetiva. É necessário que se ressalte que todo o processo de triagem apresenta custos no recrutamento de doadores, horas disponíveis de profissionais envolvidos na triagem, horas de trabalho e deslocamento dos candidatos à doação, dentre outros. Portanto, um doador excluído desnecessariamente, representa não apenas a perda de uma doação, mas de várias, considerando-se o potencial de fidelizá-lo e tornar-se um doador de repetição (137). Sabe-se ainda que candidatos aceitos têm maior probabilidade de voltar a doar do que aqueles que

---

foram recusados (151). A notificação e encaminhamento dos doadores com sorologias alteradas é outro ponto que pode ser incrementado. Considerando que os critérios de triagem necessitam se adequar de acordo com as mudanças no padrão das doenças transmissíveis pelo sangue de uma determinada comunidade, um questionário curto e informatizado focado nestas doenças, poderia ser aplicado a todos os doadores no momento da notificação, a fim de se obter dados epidemiológicos para o aprimoramento da triagem clínica. Quanto ao encaminhamento de doadores com sorologias alteradas, é necessário maior integração entre serviços de referência e de hemoterapia. A conclusão da investigação realizada nos doadores de sangue pelos serviços de referência é determinante para a exclusão definitiva ou para a reintegração dos doadores de sangue com sorologias de triagem alteradas. Além disso, os protocolos de reintegração devem ser incentivados, padronizados e implantados nos serviços de hemoterapia para evitar a perda desnecessária de bons candidatos à doação de sangue que porventura tenham apresentado algum resultado falso-positivo na triagem sorológica. É importante também conhecer mais as motivações que levam os candidatos a doarem sangue, o entendimento que eles têm do processo de doação com um todo, incluindo a triagem clínica, voto de auto-exclusão e limites dos exames sorológicos que são objetos de pesquisas contínuas. Pesquisas qualitativas focadas nestes aspectos são de grande valia para aprimorar o recrutamento, a triagem clínica, coleta e triagem sorológica do sangue doado, além de nortear o relacionamento entre os serviços de hemoterapias e os doadores de sangue.

---

Por fim, a necessária e inevitável implantação de testes de ácidos nucleicos na rotina da triagem sorológica de doadores de sangue, trará mais segurança ainda às transfusões de sangue.

Concluindo, o perfil sorológico dos doadores de sangue com sífilis e HIV está em contínua mudança. Uma vigilância contínua do perfil destes doadores é necessária e útil para direcionar as ações dos serviços de hemoterapia e da saúde pública da nossa população. A prevenção primária da sífilis e do HIV é capaz de inibir a disseminação congênita e sexual destas infecções e deve ser uma prioridade mundial. A reciclagem constante dos profissionais da área de saúde faz parte do grupo das medidas necessárias para interromper a cadeia de transmissão da sífilis e do HIV e garantir mais segurança em todo o processo doação/transfusão. Com certeza, os serviços de hemoterapia dispõem de armas poderosas e estratégicas para vencer esta batalha, ao mesmo tempo tão antiga e tão atual.

---

## 6 CONCLUSÕES

1. O perfil do doador de sangue HIV positivo refletiu as mudanças de perfil observadas na população geral de portadores do HIV/AIDS no nosso país. A vigilância contínua do perfil destes e dos demais doadores com sorologias alteradas é necessária e útil para direcionar as ações dos serviços de hemoterapia e da saúde pública da nossa população.
2. Aproximadamente metade dos casos estudados apresentou fatores de risco para o HIV, não revelados no momento da triagem clínica, que teriam levado a recusa destes candidatos, sugerindo que a comunicação com o candidato à doação, sensibilidade da triagem clínica e o processo global da doação de sangue devem ser aprimorados.
3. Nos doadores de sangue do sexo masculino, homem que mantém ou manteve relação sexual com outro homem continua sendo o maior preditor de infecção pelo HIV, enquanto nas mulheres, o comportamento sexual de seu parceiro foi o maior preditor de infecção pelo HIV. Estes dados podem

ser aplicados tanto na personalização da triagem clínica para homens e mulheres, quanto para nortear as políticas de sangue a nível nacional, a fim de aumentar a segurança dos estoques de sangue.

4. A forte associação do HIV com o anti-HBc e principalmente com o anti-HCV em doadores do sexo masculino sugere que uma parcela da população de doadores de sangue HIV positivos deve ter feito uso de drogas injetáveis no passado e não revelou este risco durante a triagem clínica e a entrevista pós-doação. Uma melhor abordagem de situações consideradas estigmatizantes na triagem clínica e entrevista pós-doação deve ser implantada em nosso meio.
  
5. Doadores de sangue com marcadores sorológicos para sífilis eram predominantemente do sexo masculino e adquiriram esta infecção, em sua grande maioria, por via heterossexual. Doadores com sífilis pregressa eram mais velhos, na maioria das vezes, doadores vinculados, e uma porcentagem importante deles referiu estilo de vida de risco no passado. Doadores com sífilis recente eram mais jovens, em sua maioria, doadores altruístas, apresentaram mais relatos de orientação homo ou bissexual e uma associação com o HIV 18 vezes maior do que aqueles com sífilis pregressa. Foram observadas diferenças no estilo de vida de uma parcela relevante de doadores de sangue com sífilis recente que indicam tratar-se

---

de um grupo com atividades sexuais de alto risco em relação às demais doenças sexualmente transmissíveis e à doação de sangue.

6. Quanto aos demais marcadores sorológicos em doadores com sífilis, foi encontrada associação somente com o anti-HIV, naqueles com sífilis recente. A probabilidade de um doador com sífilis recente ser HIV positivo foi quase 40 vezes maior do que aqueles com sífilis pregressa. O valor dos testes sorológicos para sífilis como marcador indireto da “janela imunológica” para o HIV deve ser determinado em nosso meio.
7. Em nosso meio, métodos não-treponêmicos podem colaborar para manter estoques adequados com baixo custo operacional, porém do ponto de vista da segurança transfusional, os métodos treponêmicos são potencialmente mais seguros, e do ponto de vista de saúde pública, são capazes de identificar indivíduos com sífilis latente que não foram adequadamente tratados.
8. Somente o estudo transversal comparativo do perfil do doador de sangue com testes sorológicos para sífilis demonstrou associação de casos de sífilis recente com doações altruístas. Este achado reforça a estratégia de fidelizar doadores de sangue vinculados que apresentam testes sorológicos de triagem negativos ao “pool” de doadores de repetição, com a finalidade de



aumentar os estoques de sangue, e manter a segurança das unidades disponíveis para transfusão.

---

## REFERÊNCIAS

1. Majno G. *The healing hand*. 1 st. Cambridge, Massachusetts: Harvard University Press; 1975.
2. Garrison FH. *An introduction to the history of medicine*. Philadelphia: WB Saunders; 1928 apud Rossi EC, Simon TL, Moss GS. *Principles of transfusion medicine*. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996, p.1.
3. Ficarra BJ. *Essays on historical medicine*. New York: Foben Press; 1948.
4. Zimmerman LM. History of blood transfusion. *Ann Med Hist*. 1932;4:415-33 apud Rossi EC, Simon TL, Moss GS. *Principles of transfusion medicine*. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996, p.1.
5. Lindeboom GA. The history of a blood transfusion to a pope. *J Hist Med*. 1954;9:455-9.
6. Brown HM. The beginnings of intravenous medication. *Ann Hist Med*. 1971;1:177-97.
7. Maluf NSR. History of blood transfusion. *J Hist Med*. 1954;9:59-107 apud Rossi EC, Simon TL, Moss GS. *Principles of transfusion medicine*. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996, p.1.
8. Wren C. An account of the rise and attempts, of a way to convey liquors immediately into the mass body. *Philos Trans R Soc Lond*. 1665;1:128-30 apud Oberman HA. The history of transfusion medicine. In: Petz LD, Swisher SN, Kleinman S, Spence RK, Strauss RG. *Clinical practice of transfusion medicine*. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone; 1995. p13.
9. Junqueira PC. *O essencial da transfusão de sangue*. 1a ed. São Paulo: Andrei Editora; 1979.

10. Braxton-Hicks J. On transfusion and new mode of management. *BMJ*. 1868;3:151 apud Rossi EC, Simon TL, Moss GS. *Principles of transfusion medicine*. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996, p.5.
11. Oberman HA. Early history of blood substitutes transfusion of milk. *Transfusion*. 1969 Mar-Apr;9(2):74-7.
12. Bull WT. On the intra-venous injection of saline solutions as a substitute for transfusion of blood. *Med Rec*. 1884;25:6-8 apud Rossi EC, Simon TL, Moss GS. *Principles of transfusion medicine*. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996, p.5.
13. Diamond LK. The story of our blood groups. In: Wintrobe MM. *Blood, pure and eloquent*. New York: McGraw-Hill; 1980. p. 690-717.
14. Carrel A. The transplantation of organs; a preliminary communication. *Jama*. 1905;45:1645-6 apud Rossi EC, Simon TL, Moss GS. *Principles of transfusion medicine*. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996, p.6.
15. Crile GW. The technique of direct transfusion of blood. *Ann Surg*. 1907;46:329-32 apud Rossi EC, Simon TL, Moss GS. *Principles of transfusion medicine*. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996, p.5.
16. Bernheim BM. *Blood transfusion: hemorrhage and anaemias*. Philadelphia; 1917 apud Rossi EC, Simon TL, Moss GS. *Principles of transfusion medicine*. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996, p.5.
17. Ottenberg R. Reminiscences of the history of blood transfusion. *J Mt Sinai Hosp*. 1937;4:264-71 apud Rossi EC, Simon TL, Moss GS. *Principles of transfusion medicine*. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996, p.5.
18. Levine P, R.E. S. An unusual case of intragroup agglutination. *Jama*. 1939;113:126-7 apud Oberman HA. The history of transfusion medicine. In: Petz LD, Swisher SN, Kleinman S, Spence RK, Strauss RG. *Clinical practice of transfusion medicine*. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone; 1995. p29.
19. Rossi EC, Simon TL, Moss GS. *Principles of transfusion medicine*. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996.
20. Cohn EJ. The separation of blood into fractions of therapeutic value. *Ann Intern Med*. 1947;26:341-52 apud Rossi EC, Simon TL, Moss GS. *Principles of transfusion medicine*. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996, p.8.

21. Pool JG, Shannon AE. Production of high-potency concentrates of antihemophilic globulin in a closed-bag system. *N Engl J Med*. 1965 Dec 30;273(27):1443-7.
22. Beeson PB. Jaundice occurring one to four months after transfusion of blood or plasma. *Jama*. 1943;1943(121):1332-4 apud Rossi EC, Simon TL, Moss GS. *Principles of transfusion medicine*. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996, p.9.
23. Blumberg BS, Alter HJ, Visnich S. A "New" Antigen in Leukemia Sera. *Jama*. 1965 Feb 15;191:541-6.
24. Feinstone SM, Kapikian AZ, Purceli RH. Hepatitis A: detection by immune electron microscopy of a viruslike antigen associated with acute illness. *Science*. 1973 Dec 7;182(116):1026-8.
25. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 1989 Apr 21;244(4902):359-62.
26. Ammann AJ, Cowan MJ, Wara DW, Weintrub P, Dritz S, Goldman H, Perkins HA. Acquired immunodeficiency in an infant: possible transmission by means of blood products. *Lancet*. 1983 Apr 30;1(8331):956-8.
27. Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, Dauguet C, Axler-Blin C, Vezinet-Brun F, Rouzioux C, Rozenbaum W, Montagnier L. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*. 1983 May 20;220(4599):868-71.
28. Popovic M, Sarngadharan MG, Read E, Gallo RC. Detection, isolation, and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. *Science*. 1984 May 4;224(4648):497-500.
29. Curran JW, Lawrence DN, Jaffe H, Kaplan JE, Zyla LD, Chamberland M, Weinstein R, Lui KJ, Schonberger LB, Spira TJ, et al. Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) associated with transfusions. *N Engl J Med*. 1984 Jan 12;310(2):69-75.
30. Sarngadharan MG, Popovic M, Bruch L, Schupbach J, Gallo RC. Antibodies reactive with human T-lymphotropic retroviruses (HTLV-III) in the serum of patients with AIDS. *Science*. 1984 May 4;224(4648):506-8.
31. Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, Weisman JD, Fan PT, Wolf RA, Saxon A. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in

---

previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *N Engl J Med*. 1981 Dec 10;305(24):1425-31.

32. Masur H, Michelis MA, Greene JB, Onorato I, Stouwe RA, Holzman RS, Wormser G, Brettman L, Lange M, Murray HW, Cunningham-Rundles S. An outbreak of community-acquired *Pneumocystis carinii* pneumonia: initial manifestation of cellular immune dysfunction. *N Engl J Med*. 1981 Dec 10;305(24):1431-8.

33. Siegal FP, Lopez C, Hammer GS, Brown AE, Kornfeld SJ, Gold J, Hassett J, Hirschman SZ, Cunningham-Rundles C, Adelsberg BR, et al. Severe acquired immunodeficiency in male homosexuals, manifested by chronic perianal ulcerative herpes simplex lesions. *N Engl J Med*. 1981 Dec 10;305(24):1439-44.

34. Marx JL. AIDS virus has new name--perhaps. *Science*. 1986 May 9;232(4751):699-700.

35. Zuck TF. Transfusion-transmitted human retroviruses. In: Rossi EC, Simon TL, Moss GS. *Principles of transfusion medicine*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1991. p. 583-95.

36. Ancelle R, Bletry O, Baglin AC, Brun-Vezinet F, Rey MA, Godeau P. Long incubation period for HIV-2 infection. *Lancet*. 1987 Mar 21;1(8534):688-9.

37. Chamone DA, Sáez-Alquezar A, Salles N, Bassit L, Sabino EC. Triagem Sorológica em Bancos de Sangue. In: Chamone DAF, Novaretti MCZ, Dorlhiac Llacer PE, editors. *Manual de Transfusão Sangüínea*. São Paulo: Editora Roca; 2001. p. 227-56.

38. Donegan E, Stuart M, Niland JC, Sacks HS, Azen SP, Dietrich SL, Faucett C, Fletcher MA, Kleinman SH, Operskalski EA, et al. Infection with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) among recipients of antibody-positive blood donations. *Ann Intern Med*. 1990 Nov 15;113(10):733-9.

39. Busch MP, Kleinman SH, Williams AE, Smith JW, Ownby HE, Laycock ME, Lee LL, Pau CP, Schreiber GB. Frequency of human immunodeficiency virus (HIV) infection among contemporary anti-HIV-1 and anti-HIV-1/2 supplemental test-indeterminate blood donors. The Retrovirus Epidemiology Donor Study. *Transfusion*. 1996 Jan;36(1):37-44.

40. Salomao R, Oliveira JS, Oliveira CF, Diaz RS, Minelli H, Valdetaro F. Passive transfer of HIV-1 antibodies and absence of HIV infection after the transfusion of HIV-1-seropositive red cells. *Transfusion*. 2000 Feb;40(2):252-3.

41. Ferreira MC, Nel TJ. Differential transmission of human immunodeficiency virus (HIV) via blood components from an HIV-infected donor. *Transfusion*. 2006 Jan;46(1):156-7.
42. Zanetti AR, Bodini U, Clerici M, Romano L, Paolini E, Biasin M, Amendola A, Velati C. Transfusion of red blood cells from an HIV-RNA-positive/anti-HIV-negative donor without HIV infection in the recipient. *Transfusion*. 2007 Jul;47(7):1328-9.
43. American Association of Blood Banks. *Technical manual*: 15th ed. Bethesda; AABB press; 2005.
44. CDC. Proceedings of the 1992 International Symposium on Public Health Surveillance. Atlanta, Georgia, April 22-24, 1992. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1992 Dec;41 Suppl:1-218.
45. UNAIDS-WHO. *AIDS epidemic update*. In: WHO, editor. Global summary of the AIDS epidemic; 2005; 2005. p. 1-92.
46. Montano SM, Sanchez JL, Laguna-Torres A, Cuchi P, Avila MM, Weissenbacher M, Serra M, Vinales J, Russi JC, Aguayo N, Galeano AH, Gianella A, Andrade R, Arredondo A, Ramirez E, Acosta ME, Alava A, Montoya O, Guevara A, Manrique H, Sanchez JL, Lama JR, de la Hoz F, Sanchez GI, Ayala C, Pacheco ME, Carrion G, Chauca G, Perez JJ, Negrete M, Russell KL, Bautista CT, Olson JG, Watts DM, Birx DL, Carr JK. Prevalences, genotypes, and risk factors for HIV transmission in South America. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005 Sep 1;40(1):57-64.
47. Marins JR, Jamal LF, Chen SY, Barros MB, Hudes ES, Barbosa AA, Chequer P, Teixeira PR, Hearst N. Dramatic improvement in survival among adult Brazilian AIDS patients. *Aids*. 2003 Jul 25;17(11):1675-82.
48. Boletim-Epidemiológico. Ministério da Saúde - Brasil. Coordenação Nacional DTS-AIDS; 2004. p. 5-46.
49. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Portaria nº 488 de 17 de junho de 1998. Estabelece procedimentos seqüenciados para detecção de anticorpos anti-HIV, que deverão ser seguidos pelas unidades hemoterápicas, públicas ou privadas, visando à redução de resultados falso-positivos ou falso-negativos. *Diário Oficial da União*, Brasília, nº 114-E, 18 jun. 1998. Seção 1, p.3-4.
50. Otani MM, Salles NA, Barreto AM, Barreto CC, Chamone DF, Sabino EC. Evaluation of the concomitant use of two different EIA tests for HIV screening in blood banks. *Rev Panam Salud Publica*. 2003 Feb-Mar;13(2-3):172-5.

51. Petersen LR, Lackritz E, Lewis WF, Smith DS, Herrera G, Raimondi V, Aberle-Grasse J, Dodd RY. The effectiveness of the confidential unit exclusion option. *Transfusion*. 1994 Oct;34(10):865-9.
52. Busch MP, Kleinman SH, Jackson B, Stramer SL, Hewlett I, Preston S. Committee report. Nucleic acid amplification testing of blood donors for transfusion-transmitted infectious diseases: Report of the Interorganizational Task Force on Nucleic Acid Amplification Testing of Blood Donors. *Transfusion*. 2000 Feb;40(2):143-59.
53. Goncalvez T, Sabino EC, Chamone DF. Trends in the profile of blood donors at a large blood center in the city of Sao Paulo, Brazil. *Rev Panam Salud Publica*. 2003 Feb-Mar;13(2-3):144-8.
54. Barreto CC, Sabino EC, Goncalvez TT, Laycock ME, Pappalardo BL, Salles NA, Wright DJ, Chamone DF, Busch MP. Prevalence, incidence, and residual risk of human immunodeficiency virus among community and replacement first-time blood donors in Sao Paulo, Brazil. *Transfusion*. 2005 Nov;45(11):1709-14.
55. Goncalvez TT, Sabino EC, Murphy EL, Chen S, Chamone DA, McFarland W. Human immunodeficiency virus test-seeking motivation in blood donors, Sao Paulo, Brazil. *Vox Sang*. 2006 Apr;90(3):170-6.
56. Lucena IA. Triagem clínica de doadores. In: Zago MA, Falcão RP, Pasquini R, editors. *Hematologia Fundamentos e Prática*. São Paulo: Editora Atheneu; 2001. p. 991-9.
57. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diretoria Colegiada. 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. *Diário Oficial da União*, Brasília, nº 120, 24 jun. 2004. Seção I, p.68-83.
58. Katz LM, Cumming PD, Wallace EL, Abrams PS. Audiovisual touch-screen computer-assisted self-interviewing for donor health histories: results from two years experience with the system. *Transfusion*. 2005 Feb;45(2):171-80.
59. Sanchez AM, Schreiber GB, Glynn SA, Bethel J, Kessler D, Chang D, Zuck TF. Blood-donor perceptions of health history screening with a computer-assisted self-administered interview. *Transfusion*. 2003 Feb;43(2):165-72.

60. Sellors JW, Hayward R, Swanson G, Ali A, Haynes RB, Bourque R, Moore KA, Lohfeld L, Dalby D, Howard M. Comparison of deferral rates using a computerized versus written blood donor questionnaire: a randomized, cross-over study [ISRCTN84429599]. *BMC Public Health*. 2002 Aug 21;2:14.
61. Korelitz JJ, Williams AE, Busch MP, Zuck TF, Ownby HE, Matijas LJ, Wright DJ. Demographic characteristics and prevalence of serologic markers among donors who use the confidential unit exclusion process: the Retrovirus Epidemiology Donor Study. *Transfusion*. 1994 Oct;34(10):870-6.
62. Zou S, Notari EPT, Musavi F, Dodd RY. Current impact of the confidential unit exclusion option. *Transfusion*. 2004 May;44(5):651-7.
63. Gonzalez M, Regine V, Piccinini V, Vulcano F, Giampaolo A, Hassan HJ. Residual risk of transfusion-transmitted human immunodeficiency virus, hepatitis C virus, and hepatitis B virus infections in Italy. *Transfusion*. 2005 Oct;45(10):1670-5.
64. Chiavetta JA, Escobar M, Newman A, He Y, Driezen P, Deeks S, Hone DE, O'Brien SF, Sher G. Incidence and estimated rates of residual risk for HIV, hepatitis C, hepatitis B and human T-cell lymphotropic viruses in blood donors in Canada, 1990-2000. *Cmaj*. 2003 Oct 14;169(8):767-73.
65. Fang CT, Field SP, Busch MP, Heyns Adu P. Human immunodeficiency virus-1 and hepatitis C virus RNA among South African blood donors: estimation of residual transfusion risk and yield of nucleic acid testing. *Vox Sang*. 2003 Jul;85(1):9-19.
66. Sabino EC, Salles N, Saez-Alquezar A, Ribeiro-dos-Santos G, Chamone DF, Busch MP. Estimated risk of transfusion-transmitted HIV infection in Sao Paulo, Brazil. *Transfusion*. 1999 Oct;39(10):1152-3.
67. Glynn SA, Kleinman SH, Schreiber GB, Busch MP, Wright DJ, Smith JW, Nass CC, Williams AE. Trends in incidence and prevalence of major transfusion-transmissible viral infections in US blood donors, 1991 to 1996. Retrovirus Epidemiology Donor Study (REDS). *Jama*. 2000 Jul 12;284(2):229-35.
68. Stramer SL, Glynn SA, Kleinman SH, Strong DM, Caglioti S, Wright DJ, Dodd RY, Busch MP. Detection of HIV-1 and HCV infections among antibody-negative blood donors by nucleic acid-amplification testing. *N Engl J Med*. 2004 Aug 19;351(8):760-8.



- 
69. Jackson BR, Busch MP, Stramer SL, AuBuchon JP. The cost-effectiveness of NAT for HIV, HCV, and HBV in whole-blood donations. *Transfusion*. 2003 Jun;43(6):721-9.
70. Stramer SL, Chambers L, Page PL, Wagner AG, Gibble J. Third report US case of breakthrough HIV transmission from NAT screened blood. *Transfusion*. 2003 2003;43((Suppl 9S)):40a-1a.
71. Schuttler CG, Caspari G, Jursch CA, Willems WR, Gerlich WH, Schaefer S. Hepatitis C virus transmission by a blood donation negative in nucleic acid amplification tests for viral RNA. *Lancet*. 2000 Jan 1;355(9197):41-2.
72. Delwart EL, Kalmin ND, Jones TS, Ladd DJ, Foley B, Tobler LH, Tsui RC, Busch MP. First report of human immunodeficiency virus transmission via an RNA-screened blood donation. *Vox Sang*. 2004 Apr;86(3):171-7.
73. Ling AE, Robbins KE, Brown TM, Dunmire V, Thoe SY, Wong SY, Leo YS, Teo D, Gallarda J, Phelps B, Chamberland ME, Busch MP, Folks TM, Kalish ML. Failure of routine HIV-1 tests in a case involving transmission with preseroconversion blood components during the infectious window period. *Jama*. 2000 Jul 12;284(2):210-4.
74. Lefrere JJ, Elghouzzi MH, Paquez F, N'Dalla J, Nubel L. Interviews with anti-HIV-positive individuals detected through the systematic screening of blood donations: consequences on predonation medical interview. *Vox Sang*. 1992;62(1):25-8.
75. Lefrere JJ, Elghouzzi MH, Salpetrier J, Duc A, Dupuy-Montbrun MC. Interviews of individuals diagnosed as anti-human immunodeficiency virus-positive through the screening of blood donations in the Paris area to 1994: reflections on the selection of blood donors. *Transfusion*. 1996 Feb;36(2):124-7.
76. Hook EW, 3rd, Peeling RW. Syphilis control--a continuing challenge. *N Engl J Med*. 2004 Jul 8;351(2):122-4.
77. CDC. Sexually transmitted disease surveillance 2004. US Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention; 2005.
78. Zeltser R, Kurban AK. Syphilis. *Clin Dermatol*. 2004 Nov-Dec;22(6):461-8.
79. Avelleira JCR, Bottino G. Sífilis: diagnóstico, tratamento e controle. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2006;81(2):111-26.

- 
80. Singh AE, Romanowski B. Syphilis: review with emphasis on clinical, epidemiologic, and some biologic features. *Clin Microbiol Rev.* 1999 Apr;12(2):187-209.
81. Schmidt PJ. Syphilis, a disease of direct transfusion. *Transfusion.* 2001 Aug;41(8):1069-71.
82. Gardella C, Marfin AA, Kahn RH, Swint E, Markowitz LE. Persons with early syphilis identified through blood or plasma donation screening in the United States. *J Infect Dis.* 2002 Feb 15;185(4):545-9.
83. Soendjojo A, Boedisantoso M, Ilias MI, Rahardjo D. Syphilis d'emblee due to blood transfusion. Case report. *Br J Vener Dis.* 1982 Jun;58(3):149-50.
84. Chambers RW, Foley HT, Schmidt PJ. Transmission of syphilis by fresh blood components. *Transfusion.* 1969 Jan-Feb;9(1):32-4.
85. Risseeuw-Appel IM, Kothe FC. Transfusion syphilis: a case report. *Sex Transm Dis.* 1983 Oct-Dec;10(4):200-1.
86. van der Sluis JJ, ten Kate FJ, Vuzevski VD, Kothe FC, Aelbers GM, van Eijk RV. Transfusion syphilis, survival of *Treponema pallidum* in stored donor blood. II. Dose dependence of experimentally determined survival times. *Vox Sang.* 1985;49(6):390-9.
87. Pietravalle M, Pimpinelli F, Maini A, Capoluongo E, Felici C, D'Auria L, Di Carlo A, Ameglio F. Diagnostic relevance of polymerase chain reaction technology for *T. pallidum* in subjects with syphilis in different phases of infection. *New Microbiol.* 1999 Apr;22(2):99-104.
88. Orton SL, Liu H, Dodd RY, Williams AE. Prevalence of circulating *Treponema pallidum* DNA and RNA in blood donors with confirmed-positive syphilis tests. *Transfusion.* 2002 Jan;42(1):94-9.
89. Larsen SA, Steiner BM, Rudolph AH. Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis. *Clin Microbiol Rev.* 1995 Jan;8(1):1-21.
90. Larsen SA. Current status of laboratory tests for syphilis. In: Kanamura JRaR, editor. *Diagnostic immunology: technology assessment.* Skokie, Ill: American College of Pathologist; 1983. p. 162-70.
91. Schroeter AL, Lucas JB, Price EV, Falcone VH. Treatment for early syphilis and reactivity of serologic tests. *Jama.* 1972 Jul 31;221(5):471-6.

- 
92. Case J. Serologic test for syphilis: a discredited surrogate test for HIV infection. *Transfusion*. 1998 Feb;38(2):218.
93. Schmunis GA, Zicker F, Cruz JR, Cuchi P. Safety of blood supply for infectious diseases in Latin American countries, 1994-1997. *Am J Trop Med Hyg*. 2001 Dec;65(6):924-30.
94. Salles NA, Sabino EC, Barreto CC, Barreto AM, Otani MM, Chamone DF. [The discarding of blood units and the prevalence of infectious diseases in donors at the Pro-Blood Foundation/Blood Center of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil]. *Rev Panam Salud Publica*. 2003 Feb-Mar;13(2-3):111-6.
95. Orton SL, Dodd RY, Williams AE. Absence of risk factors for false-positive test results in blood donors with a reactive test result in an automated treponemal test (PK-TP) for syphilis. *Transfusion*. 2001 Jun;41(6):744-50.
96. Manavi K, Young H, McMillan A. The sensitivity of syphilis assays in detecting different stages of early syphilis. *Int J STD AIDS*. 2006 Nov;17(11):768-71.
97. D'Errico MM, Mariottini M, Tombolesi P, Di Rosa S, Prospero E, Raffo M, Carle F. Syphilis and blood donors: comparison of two different diagnostic strategies. *Eur J Epidemiol*. 1996 Feb;12(1):77-80.
98. Damesyn MA, Glynn SA, Schreiber GB, Ownby HE, Bethel J, Fridey J, McMullen Q, Garratty G, Busch MP. Behavioral and infectious disease risks in young blood donors: implications for recruitment. *Transfusion*. 2003 Nov;43(11):1596-603.
99. Ownby HE, Korelitz JJ, Busch MP, Williams AE, Kleinman SH, Gilcher RO, Nourjah P. Loss of volunteer blood donors because of unconfirmed enzyme immunoassay screening results. Retrovirus Epidemiology Donor Study. *Transfusion*. 1997 Feb;37(2):199-205.
100. Joint statement on acquired immune deficiency syndrome (AIDS) related to transfusion. *Transfusion*. 1983 Mar-Apr;23(2):87-8.
101. Busch MP, Young MJ, Samson SM, Mosley JW, Ward JW, Perkins HA. Risk of human immunodeficiency virus (HIV) transmission by blood transfusions before the implementation of HIV-1 antibody screening. The Transfusion Safety Study Group. *Transfusion*. 1991 Jan;31(1):4-11.
102. Almeida Neto C, Mendrone AJ, Vieira A, Dorliach-Llacer P, Chamone DA. Impacto da recusa de candidatos à doação de sangue devido aos critérios para

prevenção da doença de Creutzfeldt-Jacob e sua variante. *Rev Bras hematol hemoter.* 2005 2005;27(2):106-9.

103. Goodrick MJ, Gray SF, Rouse AM, Waters AJ, Anderson NA. Hepatitis C (HCV)-positive blood donors in south-west England: a case control study. *Transfus Med.* 1994 Jun;4(2):113-9.

104. MacLennan S, Moore MC, Hewitt PE, Nicholas S, Barbara JA. A study of anti-hepatitis C positive blood donors: the first year of screening. *Transfus Med.* 1994 Jun;4(2):125-33.

105. Doll LS, Petersen LR, White CR, Ward JW. Human immunodeficiency virus type 1-infected blood donors: behavioral characteristics and reasons for donation. The HIV Blood Donor Study Group. *Transfusion.* 1991 Oct;31(8):704-9.

106. Almeida Neto C, Cliquet MG, Sabino EC, Dorlhiac Llacer PE, Chamone DA. Interview of anti-HIV positive blood donors in Sao Paulo-Brazil. *Blood.* 1996;88 [Suppl]:88b.

107. de Almeida Neto C, McFarland W, Murphy EL, Chen S, Nogueira FA, Mendrone A, Jr., Salles NA, Chamone DA, Sabino EC. Risk factors for human immunodeficiency virus infection among blood donors in Sao Paulo, Brazil, and their relevance to current donor deferral criteria. *Transfusion.* 2007 Apr;47(4):608-14.

108. Chiavetta J, Ennis M, Gula CA, Baker AD, Chambers TL. Test-seeking as motivation in volunteer blood donors. *Transfus Med Rev.* 2000 Jul;14(3):205-15.

109. Lau JT, Thomas J, Lin CK. HIV-related behaviours among voluntary blood donors in Hong Kong. *AIDS Care.* 2002 Aug;14(4):481-92.

110. Stigum H, Bosnes V, Magnus P, Orjasaeter H. Risk behaviour among blood donors who give blood in order to be tested for the human immunodeficiency virus. *Vox Sang.* 2001 Jan;80(1):24-7.

111. Mvere D, Shamu R, Makoni R, Lloyd S, Nhau E, McFarland W. Strong preference "to donate" among HIV-positive blood donors in Zimbabwe. *Lancet.* 1996 Mar 30;347(9005):902.

112. Nantachit N, Robison V, Wongthanee A, Kamtorn N, Suriyanon V, Nelson KE. Temporal trends in the prevalence of HIV and other transfusion-transmissible infections among blood donors in northern Thailand, 1990 through 2001. *Transfusion.* 2003 Jun;43(6):730-5.

113. Silvergleid AJ, Leparc GF, Schmidt PJ. Impact of explicit questions about high-risk activities on donor attitudes and donor deferral patterns. Results in two community blood centers. *Transfusion*. 1989 May;29(4):362-4.
114. Mayo DJ, Rose AM, Matchett SE, Hoppe PA, Solomon JM, McCurdy KK. Screening potential blood donors at risk for human immunodeficiency virus. *Transfusion*. 1991 Jun;31(5):466-74.
115. Gimble JG, Friedman LI. Effects of oral donor questioning about high-risk behaviors for human immunodeficiency virus infection. *Transfusion*. 1992 Jun;32(5):446-9.
116. O'Brien SF, Fan W, Ram SS, Goldman M, Nair RC, Chiavetta JA, Vamvakas EC. Face-to-face interviewing in predonation screening: lack of effect on detected human immunodeficiency virus and hepatitis C virus infections. *Transfusion*. 2006 Aug;46(8):1380-7.
117. Lessler JT, O'Reilly JM. Mode of interview and reporting of sensitive issues: design and implementation of audio computer-assisted self-interviewing. *NIDA Res Monogr*. 1997;167:366-82.
118. Newman JC, Des Jarlais DC, Turner CF, Gribble J, Cooley P, Paone D. The differential effects of face-to-face and computer interview modes. *Am J Public Health*. 2002 Feb;92(2):294-7.
119. Wright DL, Aquilino WS, Supple AJ. A comparison of computer-assisted and paper-and-pencil self-administered questionnaires in a survey on smoking, alcohol, and drug use. *Public Opin Q*. 1998;62:331-53.
120. Des Jarlais DC, Paone D, Milliken J, Turner CF, Miller H, Gribble J, Shi Q, Hagan H, Friedman SR. Audio-computer interviewing to measure risk behaviour for HIV among injecting drug users: a quasi-randomised trial. *Lancet*. 1999 May 15;353(9165):1657-61.
121. Zuck TF, Cumming PD, Wallace EL. Computer-assisted audiovisual health history self-interviewing. Results of the pilot study of the Hoxworth Quality Donor System. *Transfusion*. 2001 Dec;41(12):1469-74.
122. Fielding R, Lam TH, Hedley A. Risk-behavior reporting by blood donors with an automated telephone system. *Transfusion*. 2006 Feb;46(2):289-97.
123. Argentina. Resolution Ministerial 1493/2001 [monograph at internet]. Buenos Ayres: Ministerio de Salud y Ambiente, Salud Publica; c2002: Buenos Ayres: Ministerio de Salud y Ambiente Salud Publica; c2002. Available from: <http://www.msa.gov.ar>.

124. Brasil. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 1376, de 19 de novembro de 1993. Aprova alterações na Portaria nº 721/GM, de 09 de agosto de 1989, que aprova as Normas Técnicas para coleta, processamento e transfusão de sangue, componentes e derivados, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Brasília, nº 229, 02 dez. 1993. Seção I, p.18405-15.
125. Germain M, Goldman M. Blood donor selection and screening: strategies to reduce recipient risk. *Am J Ther*. 2002 Sep-Oct;9(5):406-10.
126. Germain M, Remis RS, Delage G. The risks and benefits of accepting men who have had sex with men as blood donors. *Transfusion*. 2003 Jan;43(1):25-33.
127. Soldan K, Sinka K. Evaluation of the de-selection of men who have had sex with men from blood donation in England. *Vox Sang*. 2003 May;84(4):265-73.
128. Busch MP, Watanabe KK, Smith JW, Hermansen SW, Thomson RA. False-negative testing errors in routine viral marker screening of blood donors. For the Retrovirus Epidemiology Donor Study. *Transfusion*. 2000 May;40(5):585-9.
129. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 343, de 13 de dezembro de 2002. Aprova o Regulamento Técnico para a obtenção, testagem, processamento e Controle de Qualidade de Sangue e Hemocomponentes para uso humano, que consta no anexo I, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Brasília, nº 13, 17 jan. 2003. Seção I, p.40-50.
130. Parazzini F, Cavalieri D'oro L, Naldi L, Bianchi C, Graefembergh S, Mezzanotte C, Pansera B, Schena D, La Vecchia C, Franceschi S. Number of sexual partners, condom use and risk of human immunodeficiency virus infection. *Int J Epidemiol*. 1995 Dec;24(6):1197-203.
131. Silvani C, Vianello L, Rebullia P, Prati D, Mozzi F, Taioli E, Sirchia G. Blood donors with 'medium' or 'minor' risk factors for human immunodeficiency virus infection: are they eligible for donation? *Haematologica*. 2000 Oct;85(10):1055-9.
132. Dougan S, Gilbert VL, Sinka K, Evans BG. HIV infections acquired through heterosexual intercourse in the United Kingdom: findings from national surveillance. *Bmj*. 2005 Jun 4;330(7503):1303-4.

- 
133. Custer B, Johnson ES, Sullivan SD, Hazlet TK, Ramsey SD, Murphy EL, Busch MP. Community blood supply model: development of a new model to assess the safety, sufficiency, and cost of the blood supply. *Med Decis Making*. 2005 Sep-Oct;25(5):571-82.
134. Mendes-Correa MC, Barone AA, Guastini C. Hepatitis C virus seroprevalence and risk factors among patients with HIV infection. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2001 Jan-Feb;43(1):15-9.
135. Segurado AC, Braga P, Etzel A, Cardoso MR. Hepatitis C virus coinfection in a cohort of HIV-infected individuals from Santos, Brazil: seroprevalence and associated factors. *AIDS Patient Care STDS*. 2004 Mar;18(3):135-43.
136. Tanaka J. Hepatitis B epidemiology in Latin America. *Vaccine*. 2000 Feb 18;18 Suppl 1:S17-9.
137. Kutner JM. *Avaliação da triagem clínica na seleção de candidatos à doação de sangue* [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 1998.
138. Brant LJ, Bukasa A, Davison KL, Newham J, Barbara JA. Increase in recently acquired syphilis infections in English, Welsh and Northern Irish blood donors. *Vox Sang*. 2007 Jul;93(1):19-26.
139. Aberle-Grasse J, Orton SL, Notari Et, Layug LP, Cable RG, Badon S, Popovsky MA, Grindon AJ, Lenes BA, Williams AE. Predictive value of past and current screening tests for syphilis in blood donors: changing from a rapid plasma reagin test to an automated specific treponemal test for screening. *Transfusion*. 1999 Feb;39(2):206-11.
140. Schmunis GA, Zicker F, Pinheiro F, Brandling-Bennett D. Risk for transfusion-transmitted infectious diseases in Central and South America. *Emerg Infect Dis*. 1998 Jan-Mar;4(1):5-11.
141. Wendel S. Current concepts on transmission of bacteria and parasites by blood components. *Vox Sang*. 1994;67 Suppl 3:161-74.
142. Vall-Mayans M, Casals M, Vives A, Loureiro E, Armengol P, Sanz B. [Reemergence of infectious syphilis among homosexual men and HIV coinfection in Barcelona, 2002-2003]. *Med Clin (Barc)*. 2006 Jan 28;126(3):94-6.
143. Heffelfinger JD, Swint EB, Berman SM, Weinstock HS. Trends in primary and secondary syphilis among men who have sex with men in the United States. *Am J Public Health*. 2007 Jun;97(6):1076-83.
-

- 
144. Orton S. Syphilis and blood donors: what we know, what we do not know, and what we need to know. *Transfus Med Rev.* 2001 Oct;15(4):282-91.
145. Herrera GA, Lackritz EM, Janssen RS, Raimondi VP, Dodd RY, Aberle-Grasse J, Petersen LR. Serologic test for syphilis as a surrogate marker for human immunodeficiency virus infection among United States blood donors. *Transfusion.* 1997 Aug;37(8):836-40.
146. Rufli T. Syphilis and HIV infection. *Dermatologica.* 1989;179(3):113-7.
147. Brandt AM. The syphilis epidemic and its relation to AIDS. *Science.* 1988 Jan 22;239(4838):375-80.
148. Walker D, Walker G. Syphilis: a forgotten priority. *PLoS Med.* 2006 Apr;3(4):e204; author reply e7.
149. Pereira A, Sanz C, Tassies D, Ramirez B. Do patient-related blood donors represent a threat to the safety of the blood supply? *Haematologica.* 2002 Apr;87(4):427-33.
150. Marfin AA, Liu H, Sutton MY, Steiner B, Pillay A, Markowitz LE. Amplification of the DNA polymerase I gene of *Treponema pallidum* from whole blood of persons with syphilis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2001 Aug;40(4):163-6.
151. Halperin D, Baetens J, Newman B. The effect of short-term, temporary deferral on future blood donation. *Transfusion.* 1998 Feb;38(2):181-3.