

Revisão / Review

HTLV-1/2 transfusional e hemovigilância: a contribuição dos estudos de look-back *Transfusion-transmitted HTLV-1 /2 and hemovigilance: the contribution of look-back studies*

Maria Sueli S. N. Lopes¹
Anna Barbara F. C. Proietti²

Os vírus linfotrópicos de células T humana tipo 1 (HTLV-1) e tipo 2 (HTLV-2) foram os primeiros retrovírus identificados em humanos, em 1980 e 1982, respectivamente. O HTLV-1 é associado à leucemia/linfoma de células T do adulto (ATL) e mielopatia associada ao HTLV-1/ paraparesia espástica tropical (HAM/TSP). Tais vírus podem ser transmitidos por via vertical (mãe para criança) principalmente pela amamentação; por via sexual e via parenteral (usuários de drogas e transfusão de sangue e componentes). Nas áreas endêmicas, as transmissões vertical e sexual têm sido as principais vias para a disseminação da infecção por HTLV-1. Porém, a hemotransfusão parece ter importante participação na introdução do HTLV em populações não endêmicas. A via mais eficaz de transmissão transfusional do HTLV-1 é através de componentes celulares do sangue contaminado. No passado, isso ocorria principalmente através da transfusão de sangue não testado para o HTLV-1/2. Eficiência de transmissão transfusional da ordem de 60% foi descrita nos primeiros trabalhos japoneses. Subseqüentemente, extremos de 13% a 80% foram descritos nos estudos retrospectivos realizados nos Estados Unidos. T tamanha variação na eficiência da transmissão transfusional foi influenciada pelos parâmetros: tipo do produto sanguíneo, tempo decorrido entre a coleta dos componentes celulares até seu uso transfusional e carga proviral do HTLV no doador. Estima-se que 4% a 8% dos receptores de unidades celulares infectados por HTLV-1 possam desenvolver HAM/TSP, sendo raros os casos descritos de ATL nestes receptores. "Look-back" é o termo usado em hemovigilância para um programa que notifica grupos de receptores de hemotransfusão, de seus riscos quanto à exposição a um agente infeccioso por ocasião de transfusão prévia. "Look-back targeted" é o programa para identificar receptores de unidades previamente doadas por doadores específicos e que subseqüentemente tenham sido identificados como infectados por um agente específico (por exemplo, HTLV). Isto engloba identificação das unidades de hemocomponentes previamente utilizadas. Os receptores vivos e localizáveis são então notificados de seu risco potencial, habitualmente por seu médico. Testes laboratoriais são oferecidos para verificar se houve a transmissão da infecção. Vários estudos de "look-back" realizados em áreas endêmicas de HTLV motivaram a implementação de testes de triagem universal para doadores de sangue. Durante os últimos vinte anos, o teste de triagem para o HTLV-1/2 foi implantado em vários países do mundo. Essa importante medida de saúde pública exclui indivíduos soropositivos do grupo de doadores e resulta em menor taxa de infecção entre receptores de hemocomponentes e de novas infecções na população geral. *Rev. bras. hematol. hemoter.* 2008;**30**(3):229-240.

Palavras-chave: HTLV; hemovigilância; "look-back"; transfusão; infecções transmitidas pelo sangue.

¹Hematologista da Fundação Hemominas – Belo Horizonte-MG.

²Hematologista, presidente da Fundação Hemominas – Belo Horizonte-MG.

Correspondência: Maria Sueli S. N. Lopes
Alameda Ezequiel Dias, 321
30150-130 – Belo Horizonte-MG – Brasil
Tel.: (31) 3248-4587
E-mails: giph@hemominas.mg.gov.br; suelielizardo1@bol.com.br

Introdução

A descoberta que a Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida (AIDS) poderia ser veiculada por transfusão de sangue e componentes, na década de 1980, permitiu que se considerasse a etiologia infecciosa para a patologia e despertou o interesse de toda a comunidade científica e população geral em torno da segurança transfusional.¹ Nas últimas décadas, inúmeras estratégias têm sido tomadas para redução do risco de transmissão de agentes infecciosos por transfusão (Quadro 1).²

Quadro 1. Estratégias para redução do risco de transmissão de agentes infecciosos por transfusões

Seleção clínica e epidemiológica dos doadores
Testes de triagem sorológica
Inativação microbiológica
Uso de filtros de leucócitos
Restrição de indicações transfusionais
Autotransfusão

Adaptado de Soriano, 1995

A transmissão de patógenos através da transfusão necessita basicamente que o doador tenha o agente circulante em seu sangue, que os testes de triagem sorológica não sejam capazes de detectá-lo e que o receptor seja susceptível.³ Além disso, o tropismo de agentes infecciosos por determinado componente do sangue determina a contaminação dos diferentes hemocomponentes (concentrados de hemácias, concentrados de plaquetas, concentrados de leucócitos, plasma e hemoderivados). Assim, o vírus linfotrópico da célula T humana (HTLV) e o citomegalovírus (CMV) localizam-se nos leucócitos, o vírus da hepatite B (HBV) e os vírus da hepatite C (HCV) localizam-se preferencialmente no plasma. O *Trypanossoma cruzi*, agente etiológico da doença de Chagas, pode estar presente em todos os hemocomponentes; o *Plasmodium*, agente etiológico da malária, encontra-se nas hemácias, e o vírus da imunodeficiência humana adquirida (HIV), nos leucócitos e plasma.³ A transmissão viral através de transfusões de sangue representa uma causa importante de morbi-mortalidade nos receptores de sangue e hemoderivados. No Quadro 2 estão listados os principais agentes virais transmissíveis por transfusão.²

Os retrovírus humanos constituem uma família heterogênea de agentes infecciosos que podem ser veiculados por transfusões (Figura 1). Na espécie humana, até o momento foi demonstrada a infecção por cinco espécies de retrovírus: pelo HIV tipos 1 e 2, HTLV-1 e 2 e pelo HFV (vírus esponjoso humano).⁴ O HIV-1/2 e o HTLV-1/2 podem ser transmitidos por via sanguínea e se relacionam com doenças em populações humanas. Em relação aos novos retrovírus descritos HTLV-3 e HTLV-4 isolados em amostras de sangue de indivíduos na África Central,^{5,6} são necessários estudos adicio-

Quadro 2. Principais infecções virais transmitidas por transfusões

Vírus da hepatite: VHB, VHC, VHD
Retrovírus: HIV-1, HIV-2, HTLV-1/2, HTLV-2
Herpesvírus: CMV, VEB
Outros: parvovirus B 19, etc...

VHB: vírus da hepatite B; VHC: vírus da hepatite C; VHD: vírus da hepatite D; HIV: vírus da imunodeficiência humana; HTLV: vírus linfotrópico humano; CMV: citomegalovírus; VEB: vírus Epstein Barr. Adaptado de Soriano, 1995

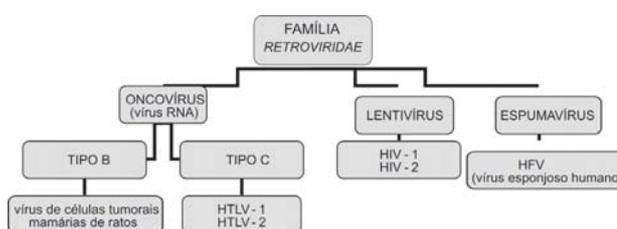


Figura 1. Adaptado de Covas, DT, 2007

nais. O esclarecimento se existe, ou não, associação da infecção por esses vírus com doenças em seres humanos, sua distribuição geográfica e a possibilidade de transmissão via sangue e hemocomponentes poderá nortear futuramente novas ações em hemoterapia.⁷

Considerando-se a possibilidade de infecções emergentes, a monitorização eficiente de possíveis doenças concordantes entre doadores de sangue e receptores constituem um importante componente de um sistema de hemovigilância.⁸ A hemovigilância é definida como um conjunto de procedimentos de inspeção da cadeia transfusional, que pretende colher e processar informações de efeitos colaterais, ou inesperados, resultantes do uso terapêutico de componentes lábeis do sangue e hemoderivados, objetivando-se tomada de ações que possibilitem prevenir a ocorrência e/ou a recorrência desses efeitos.^{8,9}

A triagem para anticorpos anti-HTLV permite descartar como doadores de sangue, indivíduos portadores assintomáticos e potencialmente infecto-contagiosos. A decisão em se recomendar um teste de triagem para um agente transmissível em doadores de sangue habitualmente considera as circunstâncias descritas no Quadro 3.²

O Japão, em 1986, foi o primeiro país a iniciar a triagem sorológica para o HTLV em serviços de hemoterapia.¹⁰ Em novembro de 1988, o FDA (Food and Drug Administration) recomendou que se fizesse a triagem sorológica para o HTLV em todos os doadores voluntários, nos EUA.¹¹ No Canadá, a triagem sorológica iniciou em 1989.¹² Nas ilhas francesas caribenhas (Guadalupe, Martinica e Guiana), a triagem sorológica também se iniciou em 1989. Na França Continental, o teste tornou-se obrigatório na triagem sorológica em

Quadro 3. Razões de conveniência para implantação de um teste sorológico para detecção de um agente transmissível nos doadores de sangue

- Qual é a prevalência do agente transmissível na localidade?
 Qual a sensibilidade e a especificidade dos testes diagnósticos disponíveis?
 Qual é o risco de transmissão por transfusões?
 Qual é o risco de adoecimento dos indivíduos infectados?
 Qual é o custo econômico derivado da introdução do teste de triagem?
 Existem outras alternativas?

Adaptado de Soriano, 1995

1991,¹³ e na Suécia e Dinamarca, em 1994, seguidos pela Grécia e Portugal posteriormente.¹³ Outros países com baixa prevalência para HTLV têm discutido ao longo das décadas a relação custo/ benefício da implantação de triagem sorológica para HTLV. Inglaterra e o País de Gales, em agosto de 2002, e a Escócia, em novembro de 2002, implantaram triagem rotineira para HTLV em *mini-pools*, (mistura de plasmas de doadores de sangue).¹⁴ A Suécia, em 1994, iniciou a triagem sorológica universal para doadores de sangue, reveriu a conduta em 1995, realizando triagem sorológica unicamente para doadores de primeira vez.¹⁵ A triagem sorológica, no Brasil, foi introduzida em 1993 (Portaria Nº 1376 do Ministério da Saúde).¹⁶

Alguns países, apesar da alta prevalência para HTLV-1/2, não implantaram triagem sorológica universal para doadores de sangue principalmente por carência de fontes financeiras para esta finalidade.^{17,67}

Apesar de todo o avanço tecnológico e o investimento em segurança transfusional, uma transfusão sangüínea envolve risco sanitário mesmo se realizada dentro das normas técnicas preconizadas, bem indicadas e corretamente administrada.¹⁸ O processo de se liberar uma transfusão para um paciente que dela necessita fornece uma oportunidade adicional de risco que compreende desde o risco de transfusão grupo ABO incompatível, por erros na identificação de amostras de doador/receptor até o risco residual de infecções.

Há pelo menos três razões potenciais para que agentes virais ainda possam ser transmitidos por unidades sangüíneas testadas: 1) infecção em estágio precoce e impossibilidade do teste de triagem detectar a presença do agente viral ("janela imunológica"). Doadores de sangue exposto ao HTLV-1 podem não apresentar anticorpos identificáveis pelo teste de triagem até decorridos 51 dias (intervalo de confiança de 95%; 36 a 72 dias) do contágio, tempo médio descrito para soroconversão por exposição à fonte parenteral (transfusão sangüínea);¹⁹ 2) existência de doadores de sangue portadores crônicos de HTLV-2 ou HCV, com testes de triagem persistentemente negativos;^{20,21} 3) erros laboratoriais ou administrativos na realização dos testes de triagem.²²

O risco residual de transmissão de um determinado agente infeccioso depende de sua prevalência na população geral e nos doadores de sangue, bem como do número de pessoas que procuram o banco de sangue para uma doação durante a fase de janela imunológica, com infecção não identificada pelo teste em uso. Isto pode ser um sério problema quando não há centros de referência para testagem sorológica anônima de pessoas com comportamento de risco, ou quando, mesmo na existência de centros de referência, tais indivíduos ainda procurem os serviços de hemoterapia com o objetivo da realização de testes sorológicos virais.

Quanto maior a eficácia das estratégias utilizadas na triagem clínica para detecção de comportamentos de risco e mais sensível for um método de triagem utilizado na rotina laboratorial, menor o risco residual. O risco varia ainda com o produto sangüíneo utilizado e com o tempo de estocagem do hemocomponente.^{1,24,36,57}

O diagnóstico de infecções virais em receptores de transfusões é baixo, decorrente da evolução subclínica das infecções, longo período entre contágio e manifestação de doenças associadas, altas taxas de mortalidade devido à própria patologia que motivou a transfusão, e falta de notificação dos casos de contaminação pós-transfusional.^{62,65}

Alguns países desenvolvidos, como a França, avaliam o risco residual de infecções virais por serviços de hemovigilância.⁶⁵ Porém, quando a janela imunológica do agente infeccioso é de curta duração e a incidência da doença em questão é baixa em uma determinada população, torna-se necessário que um grande número de bolsas sejam triadas para que se possa detectar um caso positivo no teste molecular (infecção recente, dentro do período de janela imunológica). Então, há um investimento considerável de recursos financeiros e torna-se necessária a discussão da relação custo/ benefício. Assim, cálculos matemáticos que levam em conta a prevalência dos agentes virais nas populações potencialmente doadoras, a incidência de soroconversão na população que já é doadora de sangue e a janela imunológica de cada patógeno são usados para estimativas de risco residual em doadores de reposição. Os modelos matemáticos exigem que se tenha um sistema de informação que permita analisar retrospectivamente os resultados sorológicos de seus doadores, mas são mais viáveis economicamente, pois usam os próprios dados do banco de sangue para se calcular tal risco.^{1,24}

O risco residual é calculado através da fórmula: (número de casos incidentes/número de pessoas-ano) x número em dias da janela imunológica (conhecida para o patógeno em questão)/número de dias no ano. Por exemplo, no caso do HTLV seria: (número de casos incidentes/número de pessoas-ano) x 51/365 (número médio em dias para soroconversão por HTLV-1 após infecção por via sangüínea/ dias do ano).^{1,19} Este modelo apenas serve para inferir o risco em doadores de reposição, pois somente neste caso é possível saber o número de casos incidentes. Em tal modelo também

se assume que a chance do doador ir ao banco de sangue é a mesma no período da janela como no período após a soroposição.^{1,24}

Nesta revisão, focaremos os aspectos clínicos e epidemiológicos da transmissão transfusional pelo HTLV-1/2 e o impacto dos procedimentos de triagem sorológica na segurança transfusional.

O vírus HTLV

Os vírus linfotrópicos humanos tipo 1 e 2 (HTLV-1/2) foram os primeiros retrovírus humanos isolados, no início da década de 80.²⁵ O tipo 1 (HTLV-1) está associado à leucemia/linfoma de células T do adulto (ATL) em 2% a 4% dos infectados e a uma doença neurológica degenerativa, a mielopatia, associada ao HTLV-1/paraparesia espástica tropical (HAM/TSP), em proporção semelhante, além de associar-se também com outras patologias de caráter imunológico, como uveíte e dermatite infecciosa descrita na Jamaica.²⁵ Características do vírus e do hospedeiro, como cepas diferentes, carga proviral e polimorfismo de haplótipos HLA vêm sendo estudados como fatores determinantes da evolução da infecção, mas a contribuição relativa destes fatores na patogênese da ATL e HAM/TSP não está estabelecida.²⁵

O HTLV-2, o qual compartilha 65% do genoma com o tipo 1, é bem menos prevalente na população geral, predominando em grupos indígenas nativos nas Américas e entre usuários de drogas injetáveis nos Estados Unidos e Europa.^{25,26,27} Não existe associação clara do HTLV-2 com patologias, embora essa infecção venha sendo associada a uma alteração neurológica semelhante ao HAM/TSP, além de favorecer maior susceptibilidade a infecções bacterianas.²⁸ Co-infecção por retrovírus HTLV-1 ou HTLV-2 e HIV tem sido associada a maior probabilidade de desenvolvimento de doenças.²⁹

Os retrovírus humanos HTLV-1, HTLV-2 e HIV compartilham as mesmas formas de transmissão. Diferentemente do HIV, admite-se que a transmissão inter-humana do HTLV-1/2 depende essencialmente da veiculação de linfócitos infectados.

A infecção por HTLV-1/2 pode ocorrer tanto por via vertical como horizontal. A transmissão da mãe infectada para seu filho ocorre principalmente pelo aleitamento, tendo importância a duração prolongada da amamentação e a quantidade de anticorpos anti-HTLV maternos, como demonstrados em estudos de investigação epidemiológica no Japão.³⁰ A transmissão transplacentária e a contaminação no canal do parto raramente ocorrem.^{31,32} A transmissão horizontal é observada por via sexual e por via parenteral. Na via sexual, existe maior eficácia de transmissão do homem infectado para a mulher, particularmente em parceria de longa duração.³³ Já entre os homossexuais do sexo masculino, os fatores de risco relacionam-se à duração do relacionamento e ao número de parceiros.³⁴ A transmissão parenteral é observada através do uso comum de objetos contaminados com sangue,^{27,35} ou

pela transfusão de hemocomponentes celulares.³⁶

Globalmente, estima-se que o número de pessoas infectadas com o HTLV-1 esteja entre 15 a 20 milhões, mas as taxas de soroprevalência diferem de acordo com a área geográfica, a composição sociodemográfica da população estudada e os comportamentos de risco individuais.²⁵

O sudoeste do Japão apresenta taxas de prevalência muito altas (6% a 37%), assim como o Caribe, incluindo a Jamaica e Trinidad (em torno de 6%) e a África (de 1% a 10%).²⁵ Estudos na América Latina mostram números expressivos em praticamente todos os países estudados (Tabela 1).^{17,23,25}

No Brasil, a maioria dos dados para averiguação da prevalência do HTLV vem sendo obtida a partir de pesquisas desenvolvidas junto aos doadores de sangue através dos serviços de hemoterapia (Tabela 2).³⁷ Portanto, acredita-se que os dados não representem a realidade em termos de população geral, estando provavelmente subestimados, uma vez que se trata de uma amostragem potencialmente saudável e constituída na maioria pelo gênero masculino. Estudos realizados com doadores de sangue de diversas capitais brasileiras mostraram que Salvador caracteriza-se como a região de maior endemicidade para o HTLV-1, com uma soroprevalência registrada em torno de 1,35%, seguido por Recife e Rio de Janeiro com 0,33%, Belo Horizonte com 0,32%, São Paulo com 0,15%, e Manaus e Florianópolis com 0,08%, obtendo-se uma soropositividade geral de 0,46%, sendo este valor bastante superior aos 0,025% observados nos Estados Unidos.^{38, 39,40}

Um outro estudo realizado em Salvador, de base populacional, apontou uma prevalência de 2% para a população geral.⁴¹ O HTLV-2 é mais prevalente em populações indígenas das Américas, com taxas variando entre 3,6% a 38%, dependendo da nação estudada.²⁵

Após aproximadamente 28 anos da descoberta do HTLV-1/2, um padrão epidemiológico tipo comportamento de *cluster* se evidencia, com tendência a agrupamento em diferentes áreas geográficas do mundo, variação da prevalência de acordo com a região geográfica, aumento das taxas de prevalência com a idade e soroprevalência maior no sexo feminino.²⁵

A triagem laboratorial do HTLV-1/2 em serviços de hemoterapia

O diagnóstico sorológico da infecção pelo HTLV-1/2 é baseado na detecção de anticorpos anti-HTLV-1 e anti-HTLV-2. A janela imunológica do HTLV-1 adquirido por via transfusional é de 51 dias (intervalo de confiança de 95%; 36 a 72 dias), porém a do HTLV-2 não é conhecida.¹⁹

Os primeiros ensaios sorológicos para a detecção de anticorpos anti-HTLV utilizavam exclusivamente antígenos de lisado viral do HTLV-1. Anticorpos anti-HTLV-2 eram detectados em apenas 50% dos casos de infecção por este vírus. Uma segunda geração de testes utilizando lisado viral

Tabela 1. Prevalência da infecção por HTLV-1 em várias regiões do mundo

Região	Países	Prevalência (%)
África	Camarões, Costa do Marfim, Gabão, Quênia, Tanzânia e Zaire	1-10
Caribe	Barbados, Guadalupe, Haiti, Jamaica, Martinica, Tobago	1-7
Japão	Kyushu, Okinawa	1-30
América do Norte	Canadá, Estados Unidos	< 0,1
Ilhas do Pacífico	Austrália, Malásia, Taiwan, Vietnã	1,7-14
Europa	Espanha, França, Itália, Reino Unido	~0,1
América do Sul e América Central	Argentina, Bolívia, Brasil, Colômbia, Honduras, Paraguai, Peru, Uruguai, Venezuela	0,3-10

Adaptado de Rios M; Bianco C, 2001

Tabela 2 . Prevalência de Infecção pelo HTLV 1/2 em Doadores de Sangue

Região	N	Prevalência (%)	Autor/Ano	
BRASIL	Belém	800	0,5	Saraiva/1994
	Minas Gerais	2.100	0,5	Proietti/1994
	Pernambuco	700	0,7	Loureiro/1994
	Rio de Janeiro	11.730	0,4	Reis e Pereira/ 1994
	São Paulo	46.183	0,2	Alquézar/1994
	São Paulo	28.000	0,4	Chiattonne/1994
	São Paulo	17.063	0,18	Ferreira/1995
EUA	---	39.898	0,025	Williams/1988
	---	484.619	0,043	Lee/1991
	---		0,0004	Khabbaz/1992
	---		0,3-0,08	Maeda/1984
JAPÃO	---	677.973	3,82	Inaba/1986-1989
	---	1.236.538	1,5	Inaba/1991-1997
EUROPA	França	45.000	0,011	Coste/1990
	Holanda	48.000	0,008	Zaager/1994
	Escócia	2,68/100.000	0,00268	Davidson/2006
	Inglaterra e País de Gales		0,0005	Dougan/2005

Adaptado das referências 4, 13, 14, 23, 25, 36, 37, 44

do HTLV-1 acrescido de uma proteína recombinante derivada da porção intracelular do envelope viral (p21e) do HTLV-1, que apresenta 80% de homologia com a proteína correspondente do HTLV-2, aumentou para 70% e 95%, respectivamente, a sensibilidade de detecção dos vírus HTLV-2 e HTLV-1. Paralelamente ao aumento da sensibilidade, houve também uma melhora da especificidade dos testes, que passaram de 99,0% para 99,5%.⁴²

Somente no final dos anos 90 surgiram ensaios combinados, isto é, que utilizam antígenos específicos de lisado viral do HTLV-1 e HTLV-2, acrescidos da p21. Concomitante à introdução desses ensaios surgiram também os ensaios combinados com proteínas recombinantes derivadas do envelope viral do HTLV-1 e HTLV-2, os quais permitiram um aumento da sensibilidade de detecção do HTLV-1 (maior que 99,5%) e do HTLV-2 (maior que 95,0%) e também da especificidade do teste (99,9%). Os ensaios utilizando proteínas recombinantes são do tipo sanduíche e, portanto, tendem a ser mais específicos do que os que utilizam apenas lisado viral, e que são do tipo indireto.⁴²

O teste para triagem sorológica de doadores de sangue mais utilizado é o Ensaio Imuno Enzimático (EIA). Estes, preferencialmente, devem ser do tipo sanduíche com antígenos específicos do HTLV-1 e HTLV-2, uma vez que esses dois vírus circulam na população brasileira. Uma alternativa a este método é o teste de aglutinação de partículas de látex muito utilizado no Japão, onde ainda não foi descrita a ocorrência do HTLV-2. O único kit deste método disponível comercialmente utiliza apenas antígenos específicos do HTLV-1.

O resultado reativo no teste de triagem deve ser confirmado por Western blot (WB) ou imunoblot. O WB utiliza antígenos de lisado viral do HTLV-1, contendo também duas proteínas recombinantes específicas do envelope do HTLV-1 e HTLV-2. A MTA1 ou proteína recombinante de envelope exclusiva do HTLV-1 (rgp46-I) e a K55, proteína recombinante de envelope específica para o HTLV-2 (rgp46-II), permitem a diferenciação entre a infecção pelo HTLV-1 e HTLV-2 em aproximadamente 95% dos casos. O imunoblot é constituído por proteínas recombinantes. Somente no final dos anos 90 surgiram ensaios combinados, isto é, que utilizam antígenos específicos de lisado viral do HTLV-1 e HTLV-2, acrescidos da p21 do gag e envelope viral do HTLV-1 e do HTLV-2 e, como o WB, também permite a diferenciação entre a infecção pelo HTLV-1 e HTLV-2.⁴²

Indivíduos com teste de triagem negativo ou com teste de triagem positivo com resultado do teste confirmatório negativo são considerados não infectados. Por outro lado, indivíduos com teste de triagem positivo e teste confirmatório positivo são considerados infectados pelo HTLV-1 ou HTLV-2, de acordo com a discriminação viral evidenciada no teste. O resultado indeterminado no teste confirmatório pode significar uma soroconversão recente, infecção por uma varian-

te viral ou, mais comumente, uma reação inespecífica a algum antígeno viral. Nestes casos, recomenda-se que os testes sejam repetidos em um intervalo mínimo de seis meses. A única maneira de abreviar esta espera é realizar o teste da reação em cadeia da polimerase (PCR) para a detecção do HTLV-1/2, a fim de confirmar a presença do vírus. A PCR é um teste baseado na amplificação do DNA do proviral.^{24,42}

A discriminação entre o HTLV-1 e HTLV-2 é importante, pois a morbidade do HTLV-1 é maior do que a do HTLV-2, cuja associação com doença é muito pouco freqüente. No entanto, em 5% a 10% dos casos o teste confirmatório não discrimina o tipo viral da infecção. Novamente pode-se recorrer à PCR para a discriminação entre a infecção pelo HTLV-1 e HTLV-2.^{24,42}

Aspectos clínicos e epidemiológicos da transmissão transfusional do HTLV

Transmissão do HTLV por transfusão sanguínea

A transmissão de infecção pelo HTLV-1 por via transfusional foi primeiramente descrita no Japão em 1984. Durante 17 meses, de dezembro de 1981 a abril de 1983, 521 receptores de sangue soronegativos para anticorpos anti-HTLV-1, foram acompanhados, 41 (7,8%) destes receptores haviam sido transfundidos com pelo menos uma unidade de hemocomponente celular, sangue total, concentrado de hemácias ou concentrado de plaquetas de doadores que apresentaram anticorpos anti-HTLV-1. Destes receptores, 14 (2,7%) haviam recebido pelo menos uma unidade de plasma fresco oriunda de doadores com anti-HTLV-1 positivo e 252 (48,3%) receptores haviam sido transfundidos com unidades oriundas de doadores anti-HTLV-1 negativos. Dos 41 receptores de produtos sanguíneos celulares de doadores com anticorpos para HTLV-1, 26 (63,4%) mostraram produção de anticorpos anti-HTLV, taxa global de 47,3 % de soroconversão (26/55). Esta foi observada somente em receptores de componentes sanguíneos celulares e em nenhum dos 14 receptores de plasma fresco preparado de doadores com anticorpos anti-HTLV-1. Cerca de 1/3 dos receptores de componentes celulares permaneceram soronegativos, levantando-se, então, a possibilidade de que o tempo de armazenamento do hemocomponente celular na ocasião da transfusão se constituía em um dos fatores implicados na eficácia da transmissão.³⁶

A duração da janela imunológica que precede a soroconversão antiviral depende da via de transmissão. Após a administração de um produto sanguíneo infectado por HTLV, o período da janela imunológica é da ordem de 51 dias (com extremos de 20 a 90 dias).^{19,36,44,46}

Prevalência da transmissão transfusional antes e após implantação de testes de triagem para HTLV

Okochi e colaboradores, no Japão, testaram 554 amostras de soro de pacientes cirúrgicos antes e após hemo-

transfusão no Hospital Universitário de Kyushu. Desses, 33 (6,0%) dos receptores apresentaram anticorpos anti-HTLV-1 antes da transfusão, em consonância com as altas taxas de infecção prevalente na população adulta e em doadores de sangue em algumas regiões japonesas. Localidades com prevalência alta da infecção, variando de 6%-37% em portadores sadios com mais de 40 anos foram descritas no Japão (em média, cerca de 16% da população adulta, com 6% a 8% de soropositividade nos doadores de sangue). A transmissão transfusional nessas áreas mostrava eficiência de contaminação de 30% a 60% dos receptores.³⁶

Estudos subseqüentes confirmaram que a incidência de infecção por HTLV-1 associada à transfusão sanguínea foi reduzida substancialmente após o início da triagem sorológica. Kamihira e colaboradores relataram declínio das taxas de infecção por HTLV-1 de 53,6% antes da triagem laboratorial dos doadores para 0,9% após a introdução da triagem.⁴³ Já Inaba e colaboradores, em 1989, mostraram que apenas um dos 675 receptores de hemocomponentes celulares oriundos de doadores da Universidade de Kyushu e Fukuoka, submetidos à triagem sorológica por aglutinação de partículas, no período de abril de 1986 a março de 1987, apresentou soroconversão quando acompanhados por, pelo menos, cinquenta dias após a transfusão (taxa de 0,15%). Comparativamente, houve decréscimo da taxa estimada de prevalência de doadores potencialmente infectivos de 8,3% antes da triagem para 0,15% após a mesma.⁴⁴

Nos Estados Unidos, baseado na triagem de doadores de sangue, a taxa de prevalência viral foi estimada em aproximadamente 0,0004%, porém 43% das doações infectadas por HTLV-2 não eram detectadas com os testes de triagem precoces (EIA).²⁰ Com a introdução dos testes com antígenos recombinantes e melhora da sensibilidade dos mesmos na detecção do HTLV-2, essa proporção reduziu para cerca de 3% a 4%.²³

O primeiro estudo de soroprevalência de anticorpos anti-HTLV-1/2 em receptores de sangue nos Estados Unidos identificou o anticorpo p24 em quatro pacientes com talassemia e anemia falciforme que receberam concentrado de hemácias congelado em Nova Iorque, em 1983.⁴⁵

Estudos retrospectivos (*look-back*) em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca antes de 1988 nos Estados Unidos, ano em que a triagem para o HTLV tornou-se obrigatória nos serviços de hemoterapia daquele país, mostraram a transmissão viral por transfusão. No primeiro estudo, avaliando-se 2.282 pacientes, a taxa de transmissão foi de 0,028% por unidade celular transfundida.⁴⁶ Shih e colaboradores⁴⁷ avaliaram 5.244 amostras de doadores estocadas entre 1979 e 1987, e transfundidas para um total de 625 receptores que se submeteram à cirurgia cardíaca. Destas amostras, duas mostraram sorologia reativa para o HTLV-1, e provavelmente, contaminaram os dois receptores que receberam suas unidades de concentrado de hemácias. Nelson e colaboradores⁴⁸ avaliaram um total de 11.532 pacientes submetidos

a cirurgias cardíacas, que receberam 120.298 unidades de hemocomponentes (51.026 no período de 1985 a 1988, e 69.272 entre novembro de 1988 a 1991) em três grandes hospitais, nos Estados Unidos. No período de 1985 a 1988, foram encontrados seis receptores positivos; dois por HTLV-1 (0,0039% – um em cerca de 25.000) e quatro por HTLV-2 (0,0078% – um em cerca de 12.500 transfusões). No período de 1988 a 1991, encontraram um receptor positivo para HTLV-2 em receptores de 69.272 unidades triadas para HTLV-1/2. Baseados nos dados obtidos, redução da estimativa de 1/8.500 unidades transfundidas antes do teste de triagem para 1/69.272 após o implemento dos testes de triagem. Sullivan e colaboradores,⁴⁹ em outro estudo retrospectivo realizado em 28 centros transfusionais dos Estados Unidos (American Red Cross Blood Centers), no período de 1983 a 1988, avaliaram um programa de *look-back* com 133 receptores de doações prévias, cujos doadores subsequentemente se mostraram soropositivos para HTLV-1/2. Dezesete receptores de componentes celulares (11 de concentrados de hemácias e seis de plaquetas) mostraram soroconversão (taxa aparente de transmissão de 12,8%), removendo-se do denominador os receptores soronegativos, transfundidos com plasma fresco ou crioprecipitado, a eficiência da transmissão para componentes celulares foi de 14,4% (17/118). Os concentrados de hemácias foram responsáveis por uma taxa de transmissão de 80%, quando as unidades transfundidas tinham menos de seis dias. Esses autores estimaram que 700 transmissões transfusionais por HTLV possam ter ocorrido por ano nos EUA antes da introdução dos testes de triagem.⁴⁹ Para explicar a diferença observada de 14,4% de soroconversão neste trabalho e a eficiência de cerca de 60% nos trabalhos japoneses,³⁶ os autores consideraram como explicação mais plausível a importância da carga proviral nas áreas endêmicas, onde a transmissão perinatal predomina e os doadores de sangue podem ter uma maior carga proviral por estarem infectados por longo tempo.⁴⁹

Na Europa, os estudos de soroprevalência em talassêmicos, antes da sistematização dos testes sorológicos para HTLV, mostraram taxas de prevalência menor que 1% em conformidade com as baixas taxas de infecção observadas em doadores de sangue nos países que participaram destes estudos.⁵⁰

No Brasil, Sambor e colaboradores, em estudo de coorte no Rio de Janeiro, descreveram um caso de doador soropositivo para HTLV-1 identificado em um programa de *look-back*, pois um paciente portador de leucemia de células pilosas (*hairy cell leukemia*) exposto a componente celular doado previamente por esse doador, apresentou soroconversão e desenvolveu HAM/TSP dois anos após a transfusão. A esposa do doador era também soropositiva e transmitiu HTLV-1 para um filho do sexo masculino, mas não para a filha. O rapaz desenvolveu ATL três anos após o acompanhamento no serviço.⁵¹

Domingues e colaboradores, do Departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina de São Paulo, em trabalho conjunto com a Fundação Pró-Sangue, relataram 29 pacientes com HAM/TSP, dos quais 37,9% referiam história anterior de transfusão sanguínea.⁵² Takayanagui e colaboradores relataram que, do total de 360 casos com HAM/TSP, 19,7% apresentavam antecedentes de transfusão sanguínea, em estudo multicêntrico do Grupo de Trabalho de Doenças Infecciosas do Sistema Nervoso da Academia Brasileira de Neurologia, sobre as características de HAM/TSP de pacientes procedentes das seguintes localidades: Fortaleza, Salvador, Rio de Janeiro, São Paulo, Ribeirão Preto, Curitiba e Porto Alegre.⁵³

Carneiro-Proietti e colaboradores avaliaram a soroprevalência de infecções por HIV-1, HTLV-1/2, HBV, HCV, *Treponema pallidum* e *Trypanosoma cruzi* em 226 pacientes hemofílicos em tratamento na Fundação Hemominas, Belo Horizonte, Minas Gerais, durante o período de 1983-94. Resultados relativos ao HTLV-1 mostraram que 4,9% (11/226) eram reativos ao teste de EIA e foram confirmados por Western Blot. A prevalência de HTLV nestes pacientes (4,9%) não somente era mais elevada em relação aos doadores locais (0,32%) como divergente de outros dados previamente publicados, podendo refletir a pouca disponibilidade, na época que precedeu a soroconversão, de concentrado de fatores tratados ou recombinantes, o que levava os serviços de saúde a utilizarem hemocomponentes celulares, além dos crioprecipitados e plasma fresco congelado, para o atendimento das intercorrências hemorrágicas nestes indivíduos.⁵⁴

Parâmetros que condicionam a transmissão transfusional do HTLV

Tipo do produto sanguíneo

Estudos têm demonstrado que o plasma e seus derivados (albumina, imunoglobulinas, fatores anti-hemofílicos) não transmitem HTLV.^{36,57} Apesar de observada amplificação gênica (PCR) positiva a partir do RNA do HTLV-1 em plasma de doadores de sangue pela equipe do New York Blood Center, os autores levantaram as hipóteses de que a ausência de infectividade do plasma transfundido possa ser atribuída à desintegração das partículas virais ou pela presença de anticorpos neutralizantes ou, ainda, devido à necessidade de interação celular para a eficácia da contaminação do receptor.⁵⁵

Estudos de *look-back* realizados nos EUA têm mostrado taxas de transmissão de 13% a 28% em receptores de transfusões de hemácias, fortemente associadas com unidades de sangue nos primeiros 14 dias de conservação.^{49,57} Plaquetas preparadas dos mesmos doadores e conservadas por cinco dias a 20°C mostravam taxas maiores de transmissão de 25% a 75%.^{49,57}

A soroconversão por produtos sanguíneos celulares

provenientes de doadores infectados varia notavelmente nos estudos publicados, com valores extremos de 13% a 80%.^{19,36,57} Outros parâmetros, como tempo de estocagem do hemocomponente transfundido e carga proviral do HTLV no doador, são fatores importantes na variação das taxas encontradas.

Influência da estocagem do hemocomponente na eficiência da transmissão transfusional do HTLV

Se o tipo de produto sanguíneo condiciona a possibilidade de transmissão transfusional, a infectividade do produto está ligada ao tempo de estocagem do componente (intervalo de tempo entre a doação do componente celular e o dia da transfusão). Donegan e colaboradores⁵⁷ relataram que 27% (26 dos 95) receptores de componentes sanguíneos de doadores soropositivos (9 para HTLV-1 e 17 para HTLV-2) tornaram-se infectados. Taxas de soroconversão de 74% foram encontradas entre receptores de componentes celulares transfundidos antes do quinto dia, com redução para 44% com componentes de seis a dez dias; e nenhuma transmissão foi constatada para componentes com mais que dez dias.

A infectividade diminui com a duração de estocagem do produto celular lábil e está relacionada com a perda da habilidade dos linfócitos em se ativar ou proliferar.⁵⁷

No Japão, Okochi e colaboradores mostraram taxas de soroconversão de 55% entre receptores de produtos sanguíneos com 11 a 16 dias de idade, 64% de soroconversão com produtos sanguíneos de 6 a 10 dias e 79% de soroconversão com produtos sanguíneos de um a cinco dias.¹⁰

Sullivan e colaboradores, como já comentado, mostram que, entre 1983-1988, antes da triagem sorológica para HTLV, em 28 centros transfusionais nos EUA, a taxa de transmissão com concentrado de hemácias com menos de seis dias chegava a 80%.⁴⁸

Importância da carga proviral do HTLV

A variação da carga proviral do HTLV no doador é outro parâmetro considerado importante na eficácia da transmissão transfusional do HTLV.⁵⁸ Estima-se que a taxa mínima de linfócitos capaz de induzir uma transmissão por produtos sanguíneos celulares seja da ordem de 10^7 células.^{10,50} O menor volume relatado de concentrado de hemácias lavados, utilizado como unidade pediátrica que resultou em transmissão de HTLV-1 foi de 44mL, mas a carga proviral no doador não foi relatada.⁵⁹ Embora pequenos volumes quantitativamente menores que um mililitro de sangue (quantidade habitual de sangue compartilhado por usuários de drogas endovenosas) resultem na transmissão do vírus HTLV-2, e há relatos de casos de transmissão de HTLV-1 em usuários de drogas endovenosas, a dose infectante para humanos é desconhecida.⁵⁶ Nenhum dado sobre carga proviral de amostras de doadores antes da soroconversão está disponível.⁵⁶

Prognóstico da infecção transfusional por HTLV

Estima-se que 4%-8% dos pacientes infectados por transfusões nas regiões endêmicas podem vir a desenvolver HAM/TSP.⁶⁰ O tempo de incubação, nestes casos, difere da evolução crônica insidiosa e de décadas, com tempo médio de meses. Estudo populacional no Japão mostrou que o tempo médio decorrido entre transfusão e os primeiros sinais clínicos da neuromielopatia foi de três anos (variando de seis meses a 44 anos).⁶⁰ Inaba e colaboradores,⁶¹ acompanharam prospectivamente 102 receptores com soroconversão confirmada no Japão, no período de 1990 a 1997. Dois pacientes (1,9%) desenvolveram doenças associadas ao HTLV-1. Um mostrou sintomas de HAM/TSP 18 semanas após transfusão, o outro paciente desenvolveu uveíte cinco semanas após transfusão.⁶¹ O paciente evoluiu satisfatoriamente da uveíte com uso de corticosteroíde e não houve sinais de recaída durante o período de seguimento de sete anos. Quatro pacientes faleceram de suas doenças de base durante o período de acompanhamento, mas nenhum caso de ATL foi encontrado nestes indivíduos. Portanto, para os autores, o risco de HAM/TSP ou uveíte após transmissão de HTLV-1 por transfusão foi estimado em cerca de 1%. Esta frequência se mostrou menor que a esperada (4% a 8% conforme estimado por Osame em 1990).⁶⁰ Análise estatística da curva de sobrevivência dos 102 receptores após 15 anos foi estimada ser de 92,5%, maior comparativamente que as taxas de sobrevivência, da ordem de 50%, relatadas nos EUA por Vamvakas e Taswell⁶² para receptores de transfusão, após dez anos de acompanhamento.

Há poucos relatos de ATL após hemotransfusão. Chen e colaboradores, em 1989, relataram a evolução de dois pacientes com neoplasia hematológica, um com doença de Hodgkin que desenvolveu ATL seis meses após transfusão de sangue, e o outro com leucemia promielocítica que desenvolveu ATL 15 anos após transfusão.⁶³

Risco residual e estudos de look-back

Os riscos residuais de infecções virais, quando analisados por serviços de hemovigilância e cálculos matemáticos em países desenvolvidos são atualmente muito baixos. Nos EUA, o risco da infecção por HTLV foi inicialmente definido pelos estudos de Nelson (1992).⁴⁸ Em sua coorte, uma infecção foi notada entre receptores de quase 70 mil componentes testados.⁴⁸ Schreiber e colaboradores, no período de 1991 a 1993, num total de 2.318.356 doações, calcularam taxas de incidência partindo da soroconversão observada nesses doadores. O risco estimado foi de 1:493.000 para HIV, 1:641.000 para HTLV, 1:103.000 para HCV e 1:63.000 para HBV.¹ Stramer e colaboradores,⁶⁴ em um estudo de *look-back* para HTLV no período de 1999 a 2004, nos EUA, acompanharam 38 doadores que soroconverteram dos 35 milhões testados para HTLV-1/2 (1 em 921.000). Destes 38 doadores, houve 32 doações prévias que antecediam a soroconversão (1 a 5 anos) e 114 componentes foram pre-

parados, 52 componentes (46%) se destinaram à transfusão, dos quais 31 (60%) foram transfundidos dentro de 15 dias de colhidos. Destes 31 receptores, 20 (65%) faleceram e 11 (35%) encontravam-se vivos. Quatro receptores (36%) concordaram na realização do teste para HTLV-1/2, que resultaram negativos.⁶⁴

Na França, o risco residual de transmissão viral no período de 1996 a 1998 foi estimado da seguinte forma: 1:1.350.000 para HIV, 1:8.000.000 para HTLV, 1:375.000 para HCV, 1:220.000 para HBV. Baseado nessas estimativas, o número de receptores possivelmente contaminados por um produto sanguíneo neste período poderia ser: dois indivíduos para HIV, zero para HTLV-1/2, oito para HCV, 12 para HBV por ano. A Agência Francesa do Sangue, como resultado do programa de hemovigilância desenvolvido no período, relatou seis receptores infectados por um produto sanguíneo (dois com HIV, um com HCV e três com HBV). Esta diferença poderia ser explicada por um cálculo de risco superestimado, ou por uma falha de notificação exaustiva que resulta numa subestimação da real infecção pós-transfusão.⁶⁵

No Canadá, Chiavetta e colaboradores, em 2003, estimaram o risco residual por milhão de doações: de 0,10 para HIV, 0,35 para HCV, 13,88 para HBV e 0,95 para HTLV.¹²

No Reino Unido, o risco de se transmitir infecções por transfusão é muito baixo. De 9.220 receptores de 21.923 unidades de sangue recrutados, 5.579 foram acompanhados. Nenhuma infecção transmitida por transfusão foi identificada. (hepatite B, C, HIV e HTLV-1). No entanto, três pacientes adquiriram hepatite B durante ou após a hospitalização, mas não confirmada pela transfusão; 176 (3%) tinham infecção preexistente por hepatite B, 16 pacientes (0,29%) tinham hepatite C, e cinco (0,09%) tinham infecção por HTLV.⁶⁶

Conclusão

A hemovigilância é fundamental para monitorar a segurança transfusional. O cálculo de risco residual e o acompanhamento dos receptores, a partir de estudos de *look-back*, são essenciais para a tomada de medidas preventivas e planejamento em saúde pública.

A adequação de recomendação sanitária e técnica varia entre os diferentes países em função dos achados epidemiológicos.⁶⁸ A Suécia implementou testes para triagem sorológica universal para HTLV-1/2, nos doadores de sangue em 1993, reviu a conduta em 1994, quando apenas doadores de primeira vez continuaram a ser testados.¹⁵ Na França continental, com base nos achados dos estudos de hemovigilância, autoridades também têm discutido a relação custo/benefício da manutenção dos testes de triagem para HTLV-1/2 em doadores de repetição.^{13,50} Nos Estados Unidos, Stramer e colaboradores conduziram um estudo de *look-back* em receptores de hemocomponentes provenientes de doadores que apresentaram posteriormente teste

positivo para HTLV-1/2. Este estudo foi solicitado pelo departamento de doenças transmissíveis da Associação Americana de Bancos de Sangue (AABB) em 2005, para se avaliar a perspectiva científica e médica quanto à recomendação ou não, de *look-back* para HTLV-1/2 nos EUA. A conclusão do trabalho foi de que, nos EUA, o benefício dos programas de *look-back* para HTLV-1/2 em saúde pública é questionável, visto a baixa prevalência, estimada em 1/921.000 e a baixa probabilidade de transmissão.⁶⁴

No Brasil, estudos têm evidenciado que o risco residual de algumas infecções virais transmitidas por transfusões é bem mais alto que o relatado em países da Europa e América do Norte.^{69,70} Mesmo considerando que a prevalência de doadores HTLV positivos nos serviços de hemoterapia brasileiros vem reduzindo, as taxas permanecem muito superiores às descritas entre doadores nos EUA e Europa. Se a janela imunológica para infecção por HTLV-1/2 na população de doadores com infecção recente for tão longa como a evidenciada em receptores de hemocomponentes celulares, então o risco residual não deve ser subestimado.

O Brasil é uma região endêmica para HTLV-1/2 e as doenças associadas ao HTLV-1 não são de notificação compulsória. A triagem obrigatória para HTLV-1/2 em serviços de hemoterapia no Brasil identifica portadores assintomáticos desses vírus e permite exclusões permanentes desses doadores, constituindo importante medida de prevenção direta da disseminação da infecção. Considerando a prevalência variável de doadores positivos para HTLV-1/2 nos bancos de sangue, nas diferentes regiões brasileiras, e o frequente relato de transfusão entre os pacientes portadores de HAM/TSP no país, a triagem sorológica provavelmente tem prevenido HAM/TSP.

Partindo-se do doador ou receptor identificados na triagem sorológica ou em estudos de hemovigilância, aconselhamento e educação dos familiares e contatos vulneráveis à infecção são de fundamental importância na prevenção da disseminação secundária desses vírus por via sexual e vertical.

A implementação efetiva da hemovigilância para HTLV e outros vírus no Brasil propiciará a avaliação dos dados prospectivos e de *look-back*, de fundamental importância para a adequação de medidas preventivas adaptadas à realidade brasileira.

Agradecimentos

À Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais (Fundação Hemominas), à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (Fapemig) e à Simone das Virgens pela digitação deste trabalho.

Abstract

In 1980 and 1982, respectively human T-Lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) and type 2 (HTLV-2) were the first retroviruses identified in human beings. HTLV-1 is associated with adult T cell leukemia/lymphoma (ATL) and HTLV-associated myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis (HAM/TSP). These viruses can be transmitted vertically (from mother to child), mainly by breast feeding; by sexual relationships and parenteral drug delivery (intravenous drug users and transfusion of blood and blood components). In endemic areas, vertical and sexual transmission has been the principal manner of dissemination of HTLV-1 infection. However, blood transfusion seems to have an important role in introducing HTLV in non-endemic populations. The most efficient way of transmission of HTLV-1 is through cell components of contaminated blood. In the past, this occurred chiefly through blood transfusions not tested for HTLV-1. An efficiency of transfusion transmission of 60% was described in the first reports of Japanese research. Thereafter, extremes of 13% to 80% were described in retrospective studies performed in the USA. Such variations in the efficiency of transmission by transfusions were influenced by parameters such as: blood product type, time spent from collection of the cell components until its transfusion and proviral load of the donor. It is estimated that about 4 to 8% of receptors of HTLV infected cell units can develop HAM/TSP, with ATL being rare in these receptors. Look-back is the term used in hemovigilance for a program that notifies blood transfusion receptors of the risks involved in exposure to infectious agents due to a preceding transfusion. "Targeted look-back" is the program used to identify receptors of blood units donated by specific individuals that subsequently have been identified as infected by a specific agent (for example HTLV). This involves identification of previous blood component units transfused. The receptors that are alive and located are notified of the possible risk of being infected, usually by their physician. Laboratorial tests are performed to check the receptor serostatus. Many look-back studies accomplished in endemic areas of HTLV promoted the improvement of universal screening tests of blood donors. During the last 20 years, screening tests for HTLV-1/2 were implemented in many countries worldwide. This important public health measure excluded seropositive individuals from the donor pool and has resulted in a reduction of the infection rate among blood component receptors, thereby decreasing the HTLV infection rates in the general population. Rev. bras. hematol. hemoter. 2008;30(3):229-240.

Key words: HTLV; hemovigilance; look-back; transfusion; bloodborne infections.

Referências Bibliográficas

- Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, et al. The risk of transfusion-transmitted viral infections. The Retrovirus Epidemiology Donor Study. N Engl J Med 1996;334(26):1685-90.
- Soriano V, Heredia A. Riesgo residual de transmisión de retrovirus por transfusiones. Rev Clin Esp. 1995;195(6):418-24.
- Carrazzone CFV, Brito AM, Gomes YM. Importância da avaliação sorológica pré-transfusional em receptores de sangue. Rev. bras. hematol. hemoter. 2004;26(2):93-98.
- Covas DT, Haddad SK. HIV. In Hemoterapia - Fundamentos e Prática. Editores: Bordin JO, Junior DML, Covas DT. Editora Atheneu, 2007; p:487-99.
- Calattini S, Chevalier AS, Duprez R et al. Discovery of a new human T-cell lymphotropic virus (HTLV-3) in Central Africa. Retrovirology. 2005;2:(1):30.
- Wolfe ND, Heneine W, Carr JK et al. Emergence of unique private T-lymphotropic viruses among central African bushmeat hunters. Proc Natl Acad Sci USA. 2005;102(22):7994-9.
- Heneine W, Kuehnert MJ. Preserving blood safety against emerging retroviruses. Transfusion. 2006;46(8):1276-78.
- Edgren G, Hjalgrim H, Tran TN et al. A population-based binational register for monitoring long-term outcome and possible disease concordance among blood donors and recipients. Vox Sang. 2006;91(4):316-23.
- Carneiro-Proietti ABF, Simões BJ, Fernandes MFA et al. Haemovigilance in Brazil. Establishment and perspectives. Transfusion Today. 2005;65:7-8.
- Okochi K, Sato H. Transmission of adult T-cell leukemia virus (HTLV-I) through blood transfusion and its prevention. AIDS Res. 1986; 2 (suppl 1):157-61.
- CDC. Recommendations for Counseling Persons Infected with Human T-Lymphotropic virus, types I and II. MMWR. 1983; 42:1-13.
- Chiavetta JA, Escobar M, Newman A et al. 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;169(8):767-73.
- Couroucé AM, Pillonel J, Lemarie JM, Saura C. HTLV testing in blood transfusion. Vox Sang. 1998;74 (Suppl 2):165-9
- Davidson F, Lycett C, Jarvis LM et al. Detection of HTLV-I and II in Scottish blood donor samples and archive donations. Vox Sang. 2006;91(3):231-6.
- Tynell E, Andersson S, Lithander E, et al. Screening for human T-cell leukaemia/lymphoma virus among blood donors in Sweden: cost effectiveness analysis. BMJ. 1998;316(7142): 1417-22.
- Brasil. Portaria nº 1376, de 19 de novembro de 1993. Aprova normas técnicas para coleta, processamento e transfusão de sangue, componentes e derivados. Brasília, 1993.
- Carneiro-Proietti ABF, Catalan-Soares BC, Castro Costa CM et al. HTLV in the Américas: challenges and perspectives. Rev Panam Salud Publica. 2006;19(1):44-53.
- Brasil. Resolução - RDC n.153 de 14 de junho de 2004. Aprova o regulamento técnico para os procedimentos de hemoterapia, para coleta, processamento, testagem, armazenamento, transporte, esterilização, utilização e controle de qualidade do sangue e seus componentes obtidos do sangue venoso, do cordão umbilical, da placenta e da medula óssea para uso humano. Brasília, 2004.
- Manns A, Murphy EL, Wilks R et al. A prospective study of transmission by transfusion of HTLV-I and risk factors associated with seroconversion. Int J Cancer. 1992;51(6):886-91.
- Hjelle B, Wilson C, Cyrus S et al. Human T-cell leukemia virus type II infection frequently goes undetected in contemporary U.S. blood donors. Blood. 1993;81(6):1641-4.
- Alter MJ, Margolis HS, Krawczynsk K et al. The natural history of community-acquired hepatitis C in the United States. N Engl J Med. 1992;327(27):1899-905.
- Kleinman S. Infectious Risks of Transfusion. In Informed Consent for Blood Transfusion. Bethesda: AABB Press; 1997: p.36-37.
- Rios M, Bianco C. Human T-Cell Leukemia Virus. In Blood Safety and Surveillance. Marcel Dekker, Inc, 2001; p: 295-313.

24. Sabino EC, Barreto CC, Salles NA. Testes moleculares para Triagem de doenças transmissíveis por transfusão. In Hemoterapia Fundamentos e Prática. Editores: Bordin JO, Junior DML, Covas DT. Editora Atheneu, 2007; p:85-92.
25. Proietti FA, Carneiro-Proietti AB, Catalan-Soares BC, Murphy EL *et al*. Global epidemiology of HTLV-I infection and associated disease. *Oncogene*. 2005;24(39):6058-68.
26. Lee HH, Weiss SH, Brown LS *et al*. Patterns of HIV-1 and HTLV-I/II in intravenous drug abusers from the middle Atlantic and central regions of the USA. *J Infect Dis*. 1990;162(2):347-52.
27. Zella D, Mori L, Sala M *et al*. HTLV-II infection in Italian drug abusers. *Lancet*. 1990;336(8714):575-6.
28. Murphy EL, Glynn SA, Frیده JOY *et al*. Increased incidence of infectious diseases during prospective follow-up of Human T-lymphotropic Virus Type II and I - infected blood donors. *Arch Intern Med*. 1999;159(13):1485-91.
29. Beilke MA, Theall KP, O'Brien M *et al*. Clinical outcomes and disease progression among patients coinfecting with HIV and human T lymphotropic virus types 1 and 2. *Clin Infect Dis*. 2004;39(2):256-63.
30. Hino S, Sugiyama H, Doi H *et al*. Breaking the cycle of HTLV-1 transmission via carrier mothers' milk. *Lancet*. 1987;2(8551):158-9.
31. Hirata M, Hayashi J, Noguchi A *et al*. The effects of breastfeeding and presence of antibody to p40tax protein of human T cell lymphotropic virus type-I on mother to child transmission *Int J Epidemiol*. 1992;21(5):989-94.
32. Fujino T, Nagata Y. HTLV-I transmission from mother to child. *J Reprod Immunol*. 2000;47(2):197-206.
33. Kajiyama W, Kashiwagi S, Ikematsu H *et al*. Interfamilial transmission of adult T-cell leukemia virus. *J Infect Dis*. 1986; 154(5):851-7.
34. Bartholomew C, Saxinger WC, Clark JW *et al*. Transmission of HTLV-1 and HIV among homosexual men in Trinidad. *JAMA* 1987;257(19):2604-8.
35. Dourado I, Andrade T, Galvão-Castro B. HTLV-1 in Northeast Brazil: differences for male and female injecting drug users. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1998;19(4):426-9.
36. Okochi K, Sato H, Hinuma Y. A retrospective study on transmission of adult T cell leukemia virus by blood transfusion: seroconversion in recipients. *Vox Sang*. 1984;46(5):245-53.
37. Oliveira MSP, Hamerschlag N, Chiatone C *et al*. HTLV-I infection and Adult T-Cell leukemia in Brazil: An overview. *São Paulo Medical Journal/RPM* 1996;114(3):1177-85.
38. Galvão-Castro B, Loures L, Sereno AR *et al*. Distribution of human T-lymphotropic virus type I among blood donors: a nationwide Brazilian study. *Transfusion*. 1997;37(2):242-3.
39. Williams AE, Fang CT, Slamon DJ *et al*. Seroprevalence and epidemiological correlates of HTLV-I infection in U.S. blood donors. *Science*. 1988;240(4852):643-6.
40. Carneiro-Proietti AB, Catalan-Soares B, Proietti FA. Human T cell lymphotropic viruses (HTLV-I/II) in South America: should it be a public health concern? *J Biomed Sci*. 2002;9(6 Pt 2):587-95.
41. Dourado I, Alcantara LCJ, Barreto ML *et al*. HTLV-I in the general population of Salvador, Brazil - A city with african ethnic and socio-demographic characteristics. *J AIDS* 2003;34(5):527-31.
42. Ferreira-Junior OC, Polite MBC. Testes sorológicos para triagem de doenças transmissíveis por transfusão. In: Hemoterapia - Fundamentos e Prática. Ed.: Bordin JO, Junior DML, Covas DT. Editora Atheneu, 2007; p.79-80.
43. Kamihira S, Nakasima S, Oyakawa Y *et al*. Transmission of human T-cell lymphotropic virus type I by blood transfusion before and after mass screening of sero from seropositive donors. *Vox Sang*. 1987;52(1-2):43-4.
44. Inaba S, Sato H, Okochi K *et al*. Prevention of transmissions of human T-lymphotropic virus type I (HTLV I) through transfusion, by donor screening with antibody to virus. One years experience. *Transfusion*. 1989;29(1):7-11.
45. Jason JM, McDougal IS, Cabradilla C *et al*. Human T-cell leukemia virus (HTLV-1) p24 antibody in New York City blood product recipients. *Am J Hemat*. 1985;20(2):129-37.
46. Cohen ND, Muñoz A, Reitz BA *et al*. Transmission of retroviruses by transfusion of screened blood in patients undergoing cardiac surgery. *N Engl J Med*. 1989;320(18):1172-6.
47. Shih JW, Lee HH, Falcheck M *et al*. Transfusion-transmitted HTLV-I/II infection in patients undergoing open-heart surgery. *Blood*. 1990;75(3):546-49.
48. Nelson KE, Donahue JG, Muñoz A, Cohen ND, Ness PM, Teague A *et al*. Transmission of retroviruses from seronegative donors by transfusion during cardiac surgery. A multicenter study of HIV-1 and HTLV-I/II infections. *Ann Intern Med*. 1992;117(7):554-9.
49. Sullivan MT, Williams AE, Fang CT *et al*. Transmission of human T-lymphotropic virus types I and II by blood transfusion: a retrospective study of recipients of blood components (1983 through 1988): The American Red Cross HTLV-I/II Collaborative Study Group. *Arch Intern Med*. 1991;151(10):2043-48.
50. Lefrère JJ. Human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I): risk of transmission with transfusion. *Presse Med*. 2000;29(20):1134-8.
51. Sambor AM, Pombo de Oliveira MS, Farhadi A, Carr JK, Carvalho SM, Blattner WA *et al*. Human T-lymphotropic virus type I tax polymorphisms in a transmission cohort: no association between sequence variation and disease manifestations. *J Hum Virol*. 1999;2(5):308-14.
52. Domingues RB, Muniz MR, Jorge ML *et al*. Human T cell lymphotropic virus type-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis in São Paulo, Brazil: association with blood transfusion. *Am J Trop Med Hyg*. 1997;57(1):56-9.
53. Takayanagai OM, Odashima NS, Milagres ACP *et al*. Estudo multicêntrico de HAM/TSP no Brasil. *Arq Neuropsiquiatr* 1998; 56(supl 1):31.
54. Carneiro-Proietti AB, Lima-Martins MVC, Passos VMA *et al*. Presence of human immunodeficiency virus (HIV) and T-lymphotropic virus type I and II (HTLV-I/II) in a haemophilic population in Belo Horizonte, Brazil, and correlation with additional serological results. *Haemophilia*. 1998;4(1):47-50.
55. Rios M, Duran E, Wong-Schneider S *et al*. HTLV-I and HTLV-II RNA sequences can be detected in stored plasma samples of serologically positive blood donors. *Transfusion* 1995;35(suppl.) S194.
56. Pennington J, Taylor GP, Sutherland J *et al*. Persistence of HTLV-I in blood components after leukocyte depletion. *Blood*. 2002; 100(2):677-81.
57. Donegan E, Lee H, Operskalski EA *et al*. Transfusion transmission of retroviruses: human T-lymphotropic virus types I and II compared with human immunodeficiency virus type 1. *Transfusion* 1994;34(6):478-83.
58. Wattel E, Mariotti M, Agis F *et al*. Human T Lymphotropic virus (HTLV) type I and II DNA amplification in HTLV-I/II seropositive blood donors of the French West Indies. *J Infect Dis*. 1992;165 (2):369-72.
59. DePalma L, Luban NL. Transmission of human T-Lymphotropic virus type I infection to a neonatal infant by transfusion of washed and irradiated red cells. *Transfusion*. 1993;33(7):582-4.
60. Osame M, Janssen R, Kubota H *et al*. Nationwide survey of HTLV-I-associated myelopathy in Japan: association with blood transfusion. *Ann Neurol*. 1990;28(1):50-6

61. Inaba S, Okochi K, Sato H *et al.* Efficacy of donor screening for HTLV-I and the natural history of transfusion-transmitted infection. *Transfusion.* 1999;39(10):1104-10.
62. Vamvakas EC, Taswell HF. Long-term survival after blood transfusion. *Transfusion.* 1994;34(6):471-7.
63. Chen YC, Wang CH, Su IJ *et al.* Infection of human T-cell leukemia virus type I and development of human T-cell leukemia lymphoma in patients with hematologic neoplasms: a possible linkage to blood transfusion. *Blood.* 1989;74(1):388-94.
64. Stramer SL, Foster GA, Dodd RY. Effectiveness of human T-lymphotropic virus (HTLV) recipient tracing (lookback) and the current HTLV-I and II confirmatory algorithm, 1999 to 2004. *Transfusion.* 2006;46(5):703-7.
65. Rouger PH, Noizat-Pirenne F, Le Penne P-Y. Haemovigilance and transfusion safety in France. *Vox Sang.* 2000;78(suppl.2):287-9.
66. Regan FA, Hewitt P, Barbara JA *et al.* Prospective investigation of transfusion transmitted infection in recipients of over 20.000 units of blood. TTI Study Group. *BMJ* 2000; 320(7232):403-6.
67. Mbanya DN, Takam D, Ndumbe PM. Serological findings amongst first-time blood donors in Yaoundé, Cameroon: is safe donation a reality or a myth? *Transfus Med.* 2003;13(5):267-73.
68. Laperche S, Pillonel J. Influence of epidemiological factors on blood transfusion. XVIIth Regional Congress of the ISBT. *Vox Sang.* 2007;2(1):78-84.
69. Nogueira CA, Edelman DC, Nogueira CM *et al.* Hepatitis C virus transfusion-transmitted infection in Brazilian cardiac surgery patients. *Clin Lab.* 2002;48(9-10):529-33.
70. Barreto CC, Sabino EC, Gonçalves TT *et al.* Prevalence, incidence, and residual risk of human immunodeficiency virus among community and replacement first-time blood donors in São Paulo, Brazil. *Transfusion.* 2005;45(11):1709-14.

*Fontes Financiadoras: Fundação Hemominas
Fundação de Amparo à Pesquisa em Minas Gerais – Fapemig*

Avaliação: Editor e dois revisores externos
Conflito de interesse: não declarado

Recebido: 24/04/2007
Aceito após modificações: 30/12/2007