

**UNIVERSIDADE REGIONAL DE BLUMENAU
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA**

ANA CAROLINA DE SOUZA MARCONDES REUTER

**SOROPREVALÊNCIA DO VÍRUS HTLV EM DOADORES DE SANGUE DO
HEMOCENTRO REGIONAL DE BLUMENAU NO PERÍODO DE 2010 À 2016**

BLUMENAU (SC)

2018

ANA CAROLINA DE SOUZA MARCONDES REUTER

**SOROPREVALÊNCIA DO VÍRUS HTLV EM DOADORES DE SANGUE DO
HEMOCENTRO REGIONAL DE BLUMENAU NO PERÍODO DE 2010 À 2016**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Biomedicina do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Regional de Blumenau, como requisito parcial para a obtenção do grau de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof. Me. Murilo Luiz Cerutti

BLUMENAU

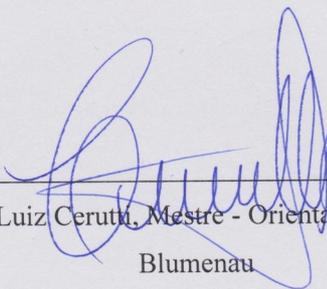
2018

ANA CAROLINA DE SOUZA MARCONDES REUTER

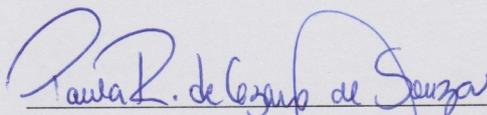
**SOROPREVALÊNCIA DO VÍRUS HTLV EM DOADORES DE SANGUE DO
HEMOCENTRO REGIONAL DE BLUMENAU NO PERÍODO DE 2016 À 2016**

Trabalho de Conclusão de Curso aprovado para
obtenção do grau de bacharel em Biomedicina,
pela Banca examinadora formada por:

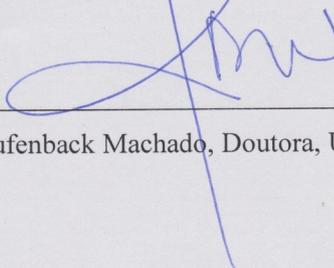
Aprovado em: 20/06/2018.



Presidente: Prof. Murilo Luiz Cerutti, Mestre - Orientador, Universidade Regional de
Blumenau



Membro: Prof. Paula Roberta de Cezaro de Souza, Especialista, Universidade Regional de
Blumenau



Membro: Prof. Isabel Daufenback Machado, Doutora, Universidade Regional de Blumenau

Aos meus pais e meus irmãos, que estiveram ao meu lado desde o início, apoiando e fazendo com que eu chegasse até essa etapa essencial da minha vida.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, pelo apoio, carinho e que não mediram esforços para tornar possível essa realização na minha vida. Sem eles eu jamais chegaria onde cheguei.

Aos meus mestres, que durante toda a graduação contribuíram de forma essencial para a minha formação acadêmica e profissional, sempre disponíveis para ajudar em todos os momentos.

Ao meu orientador, Professor Murilo Luiz Cerutti, que conduziu sabiamente a execução deste trabalho.

A todos que direta ou indiretamente participaram do processo da minha formação e realização deste trabalho, o meu muito obrigada.

Digno de admiração é aquele que, tendo tropeçado ao dar o primeiro passo, levanta-se e segue em frente.

Carlos Fox.

RESUMO

O objetivo deste trabalho foi identificar, através do levantamento de dados, a soroprevalência do vírus HTLV tipos 1 e 2 em doadores de sangue no Hemocentro Regional de Blumenau. Foram realizadas revisão bibliográfica e pesquisa descritiva, de caráter quantitativo. Os dados utilizados na pesquisa foram obtidos a partir dos resultados de exames sorológicos realizados em amostras de sangue de doações de sangue total, realizadas no período de 2010 a 2016 no Hemocentro Regional de Blumenau. Para comparação de resultados, amostras positivas e inconclusivas para o HTLV tipos 1 e 2, Hepatite B, Hepatite C, HIV tipos 1 e 2 e Sífilis, de doadores femininos e masculinos foram utilizadas no estudo. Das 136689 amostras avaliadas neste estudo, 0,47% dos doadores masculinos são positivas, enquanto que 0,24% das amostras são inconclusivas. As amostras de doadores femininos apresentam positividade de 0,19%, enquanto que as amostras inconclusivas apresentam 0,43% de prevalência. A prevalência geral de soropositividade para todas as patologias deste estudo é de 0,78% e as amostras inconclusivas é de 0,43%. Conclui-se com os resultados deste estudo, que a soroprevalência do HTLV é mais baixa do que as Hepatites B e C, HIV tipos 1 e 2 e Sífilis. Comparando com a média nacional de 4,3%, pode-se concluir que a soroprevalência da cidade de Blumenau é baixa, ficando próxima de 0% em todos os anos avaliados no estudo. As Hepatites B e C também tiveram prevalência próxima de 0%, bem como o HIV tipos 1 e 2. A Sífilis foi a patologia mais prevalente, sendo maior em homens do que em mulheres. A baixa soroprevalência das patologias avaliadas neste estudo se deve principalmente à triagem clínica e sorológica que é realizada no hemocentro, prevista em legislação. É de extrema importância conhecer o perfil sorológico dos doadores de sangue. O conhecimento sobre o vírus HTLV deve ser difundido, já que ele é menos conhecido do que as Hepatites, a Sífilis e o HIV.

Palavras-chave: Vírus linfotrópico de células T humanas. HTLV. Soroprevalência. Triagem sorológica. Transfusão sanguínea.

ABSTRACT

The objective of this work was to identify, through the data collection, the seroprevalence of HTLV virus types 1 and 2 in blood donors of the Hemocentro Regional de Blumenau, considering that there are no HTLV seroprevalence data in the city of Blumenau. Bibliographic review and descriptive research has been made. The data used in the research were obtained from the results of serological tests performed on blood samples from whole blood donations, carried out in the period from 2010 to 2016 at the Hemocentro Regional de Blumenau. For comparison of results, positive and inconclusive samples for HTLV types 1 and 2, Hepatitis B, Hepatitis C, HIV types 1 and 2 and Syphilis, from female and male donors were considered in the study. Of the 136689 samples evaluated in this study, 0,47% from the male donors are positive, while 0,24% of the samples are inconclusive. Female donor samples presented positivity of 0,19%, while inconclusive samples presented 0,43% prevalence. The overall prevalence of seropositivity for all pathologies in this study is 0.78% and the inconclusive samples is 0.43%. It is concluded from the results of this study that HTLV seroprevalence is lower than Hepatitis B and C, HIV types 1 and 2, and Syphilis. Comparing with the national average of 4.3%, it can be concluded that the city of Blumenau's seroprevalence is low, close to 0% in all the years evaluated in the study. Hepatitis B and C also had a prevalence close to 0%, as well as HIV types 1 and 2. Syphilis was the most prevalent pathology, being higher in men than in women. The low seroprevalence of the pathologies evaluated in this study is mainly due to the clinical and serological screening that is carried out at the blood center, provided for in legislation. It is extremely important to know the serological profile of blood donors. Knowledge about HTLV virus should be widespread, as it is less well known than Hepatitis, Syphilis and HIV.

Keywords: Human T-cell lymphotropic virus. HTLV. Seroprevalence. Serological screening. Blood Transfusion.

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Resultados inconclusivos e positivos para Hepatite B

Gráfico 2 – Resultados inconclusivos e positivos para Hepatite C

Gráfico 3 – Resultados inconclusivos e positivos para HIV 1

Gráfico 4 – Resultados inconclusivos e positivos para HIV 2

Gráfico 5 – Resultados inconclusivos e positivos para HTLV

Gráfico 6 – Resultados inconclusivos e positivos para Sífilis

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Número de testes positivos por ano, gênero e agente infeccioso

Quadro 2 – Número de testes inconclusivos por ano, gênero e agente infeccioso

LISTA DE SIGLAS

| | |
|---------|---|
| HAU | Uveíte associada ao HTLV |
| HBV | Hepatite B vírus |
| HCV | Hepatite C vírus |
| HIV | Vírus da imunodeficiência humana |
| HTLV | Vírus linfotrópico de células T humanas |
| LLcTA | Leucemia/linfoma de células T do adulto |
| MAH/PET | Mielopatia associada ao HTLV/paraparesia espástica tropical |

SUMÁRIO

| | | |
|----------|---|----|
| 1 | INTRODUÇÃO | 13 |
| 1.1 | OBJETIVO GERAL..... | 15 |
| 1.2 | OBJETIVOS ESPECÍFICOS..... | 15 |
| 1.3 | JUSTIFICATIVA..... | 15 |
| 1.4 | METODOLOGIA..... | 16 |
| 1.4.1. | CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO..... | 17 |
| 1.4.2. | ANÁLISE DOS RISCOS E BENEFÍCIOS..... | 18 |
| 2 | REVISÃO TEÓRICA | 19 |
| 2.1 | HISTÓRICO, TAXONOMIA, ESTRUTURA E GENÉTICA DO HTLV..... | 19 |
| 2.2 | EPIDEMIOLOGIA..... | 22 |
| 2.2.1 | HTLV-1..... | 22 |
| 2.2.2 | HTLV-2..... | 23 |
| 2.2.3 | Distribuição geográfica do HTLV-1/2..... | 23 |
| 2.3 | CICLO DE MULTIPLICAÇÃO VIRAL DO HTLV-1/2..... | 26 |
| 2.4 | PATOGÊNESE VIRAL..... | 27 |
| 2.5 | TRANSMISSÃO E TRIAGEM SOROLÓGICA..... | 28 |
| 2.6 | DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DO HTLV..... | 30 |
| 2.7 | PRINCIPAIS DOENÇAS ASSOCIADAS AO HTLV-1..... | 31 |
| 2.7.1 | Leucemia/linfoma de células T do adulto..... | 31 |
| 2.7.1 | Mielopatia associada ao HTLV-1/paraparesia espástica tropical | 33 |
| 2.8 | PRINCIPAIS DOENÇAS ASSOCIADAS AO HTLV-2..... | 34 |
| 3 | RESULTADOS | 35 |
| 4 | DISCUSSÃO | 41 |
| 5 | CONSIDERAÇÕES FINAIS | 41 |
| | REFERÊNCIAS | 47 |

1 INTRODUÇÃO

O vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV) possui quatro subtipos: HTLV-1, HTLV-2, HTLV-3 E HTLV-4. O HTLV-1 e HTLV-2 e correspondem aos principais subtipos no quesito epidemiologia e patogenia (SANTOS, 2004). São pertencentes ao gênero *Deltaretrovirus* e à família *Retroviridae*, da subfamília *Orthoretrovirinae* (COOPER et al., 2009; GESSAIN et al., 2012). Inicialmente o HTLV do tipo 1 foi associado com a leucemia/linfoma de células T em adultos (LLTcA) no Japão em 1977 (BRASIL, 2003; PROIETTI et al., 2015). Posteriormente, o vírus foi associado à mielopatia associada ao HTLV/paraparesia espástica tropical (MAH/PET). O HTLV foi o primeiro retrovírus humano descrito, isolado em 1980, posteriormente, isolou-se o HTLV do tipo 2 foi (1982) porém, é raramente associado às patologias neurológicas (BRASIL, 2003; PROIETTI et al., 2015).

O HTLV possui tropismo principalmente pelas células T CD4+ *in vivo*, infectando também células dendríticas e mielóides. Apesar de muitos aspectos da patogênese do HTLV não estarem bem esclarecidos, sabe-se que a resposta imune do hospedeiro frente a infecção viral, principalmente as células T CD8+ específicas anti-HTLV, é uma das principais determinantes do rumo da infecção (BANGHAM, 2000).

O HTLV apresenta uma estrutura complexa, composto de um envelope, um nucleocapsídeo e um nucleóide. Sua morfologia é esférica e pleomórfica, possuindo tamanho médio de 80 até 120 nm aproximadamente. Apresenta algumas projeções na superfície, constituídas de pequenas espículas densamente dispersas recobrando toda a superfície viral. O envelope é composto por uma proteína de superfície e uma proteína transmembrana. Junto à membrana do envelope encontra-se a proteína da matriz e a proteína Gag (BRASIL, 2003; PROIETTI et al., 2015).

O capsídeo, que possui um formato icosaédrico, é composto pelas proteínas codificadas pelo gene gag, constituindo o cerne do vírus. O cerne compreende o genoma viral, contendo duas moléculas de RNA de cadeia simples iguais, de polaridade positiva, associadas a outras pequenas proteínas básicas, chamadas proteínas do nucleocapsídeo. O capsídeo compreende ainda outras proteínas, como a transcriptase reversa e a integrase, importantes no processo de integração do vírus no genoma da célula hospedeira (BRASIL, 2003; PROIETTI et al., 2015).

Há três formas principais de transmissão do vírus. A primeira via de transmissão é a sexual, sendo considerada a menos eficiente. A segunda é a transmissão perinatal, onde ocorre

a transferência de linfócitos infectados da mãe para o neonato, principalmente através da amamentação. A terceira via é a sanguínea, sendo a mais eficiente forma de transmissão do vírus. Ocorre principalmente por transfusões sanguíneas, transplante de órgãos, uso compartilhado de agulhas contaminadas e através de fômites. A transmissão do vírus através de transfusão de sangue possui uma taxa de 12%, porém os indivíduos infectados possuem baixo risco de desenvolver doenças associadas ao HTLV, por causa do longo período de latência do vírus.

Em relação à distribuição geográfica das infecções pelo HTLV tipo 1, o vírus já foi encontrado em todos os continentes. O país com maior número de infectados pelo HTLV tipo 1 é o Japão, com cerca de 1,2 milhões de portadores do vírus. Já o HTLV tipo 2 acomete grupos populacionais distintos entre si. Indivíduos infectados foram encontrados em populações indígenas nativas das Américas, pigmeus da África e mongóis da Ásia. Em contrapartida, o HTLV tipo 2 também foi detectado em populações de risco como usuários de drogas injetáveis e profissionais do sexo em países europeus e Estados Unidos (BRASIL, 2003; PROIETTI et al., 2015).

No Brasil, há cerca de 2,5 milhões de pessoas infectadas pelo HTLV dos tipos 1 e 2, sendo considerado um dos países com maior número de portadores do vírus. A alta prevalência varia entre as regiões brasileiras, é baixa na região sul e norte e alta nas regiões nordeste e sudeste (DOURADO et al., 2003). O diagnóstico do vírus HTLV é realizado através de ensaio imunoenzimático (ELISA) e do Western Blot, onde são rastreados anticorpos específicos para o vírus no material genético das células. O ELISA e o Western Blot são considerados testes de triagem sorológica, sendo necessários testes moleculares confirmatórios, como a reação em cadeia da polimerase (PCR) em caso de resultado positivo (BRASIL, 2013).

Considerando que uma das principais formas de transmissão do vírus HTLV tipos 1 e 2 é via transfusão de hemocomponentes, é necessário que haja uma constante e eficiente hemovigilância, que é definida como um conjunto de procedimentos de inspeção da cadeia transfusional que tem como objetivo, a coleta e o processo de informações de efeitos colaterais, ou inesperados, resultantes do uso terapêutico de hemocomponentes e hemoderivados, para que sejam tomadas ações que possibilitem prevenir a ocorrência e/ou a recorrência desses efeitos (PROIETTI et al., 2005).

Segundo Carrazzone et al. (2002), o serviço de hemoterapia no Brasil está buscando cada vez mais a implantação de novas tecnologias com objetivo de minimizar ao máximo os riscos de disseminação de agentes infecto-contagiosos via transfusional. A triagem sorológica para anticorpos anti-HTLV é indispensável para detectar doadores de sangue portadores do vírus, porém assintomáticos.

Assim sendo, o objetivo do presente é identificar, através do levantamento de dados, a soroprevalência do vírus HTLV tipos 1 e 2 em doadores de sangue no Hemocentro Regional de Blumenau.

1.1 OBJETIVO GERAL

Identificar, através do levantamento de dados, a soroprevalência do vírus HTLV sorotipos 1 e 2 em doadores de sangue no Hemocentro Regional de Blumenau, no período de fevereiro de 2010 até dezembro de 2016.

1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Elaborar uma revisão minuciosa da literatura acerca do HTLV.
- Apresentar dados epidemiológicos sobre o HTLV no Brasil.
- Comparar a soroprevalência do HTLV com outras doenças infecciosas de importância clínica como as hepatites virais, HIV e sífilis.
- Ressaltar a importância da triagem sorológica do doador.

1.3 JUSTIFICATIVA

O HTLV é um vírus que infecta principalmente células T CD4+ e T CD8+, também chamadas de linfócitos T que possuem grande importância para o sistema imune. O vírus causa doenças linfoproliferativas e neurológicas graves e, portanto possui grande importância na área saúde, principalmente os sorotipos 1 e 2. Uma de suas principais formas de transmissão é através de transfusões de sangue, sendo que a triagem sorológica do doador é essencial para minimizar os riscos de transmissão do vírus.

A prevalência do HTLV tipos 1 e 2 já foi identificada em todos os continentes do mundo, já o tipo 2 somente em algumas populações específicas. No Brasil a prevalência é alta, porém ainda há pouca ou quase nenhuma pesquisa da prevalência do vírus nas cidades brasileiras.

O HTLV é um vírus pouco conhecido pela população e até mesmo pelos profissionais de saúde. A identificação da soroprevalência do vírus em doadores do Hemocentro Regional de Blumenau terá grande relevância para a hemoterapia, no sentido de ressaltar a importância da triagem clínica e sorológica e hemovigilância, além de trazer dados sobre as formas de transmissão, mecanismo de ação do vírus e principalmente o número de doadores infectados com o vírus na cidade.

O levantamento de dados de doadores infectados traz discussões sobre a importância da triagem clínica e sorológica nos hemocentros e os com resultados da soroprevalência do HTLV é possível concluir se o número de indivíduos portadores do vírus em Blumenau é significativo e quais consequências esses resultados na sociedade e na área da saúde, principalmente na hemoterapia.

1.4 METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão bibliográfica utilizando a literatura disponível, levando em consideração os critérios de exclusão estabelecidos. O objetivo da revisão bibliográfica é obter uma base teórica sólida e confiável para poder então realizar a segunda etapa que será a pesquisa descritiva. A pesquisa descritiva objetiva registrar, analisar e correlacionar fatos ou fenômenos, sem manipulá-los. Os dados utilizados na pesquisa serão obtidos a partir dos resultados de exames sorológicos realizados em amostras de doações de sangue total, realizadas no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2016 no Hemocentro Regional de Blumenau. O acesso a estes dados será através dos relatórios gerados pelo sistema HemoSis, utilizado no Hemosc.

Para obter o acesso aos dados do sistema HemoSis, será aberta uma Solicitação de Serviço (SISI) pelo colaborador responsável que está realizando o acompanhamento da pesquisa dentro da instituição. Os dados sorológicos que serão solicitados e acessados para elaboração do trabalho não permitirão a possibilidade de identificação individual (nome, telefone, endereço ou qualquer documento) do doador. As metodologias utilizadas para a detecção dos marcadores para Hepatite B e C, HIV, Sífilis, HTLV I e II são as técnicas de quimioluminescência direta (ELISA). Foram utilizadas amostras reagentes, não reagentes e inconclusivas nos testes sorológicos para o HTLV tipos 1 e 2, sífilis, HIV e Hepatites B e C, para possibilitar a comparação dos resultados entre si.

A dispensa do TCLE nesta pesquisa foi solicitada, pelo fato do número da amostra da pesquisa ser substancialmente grande, sendo que serão avaliados 136689 doadores de sangue. Além disso, não será revelado nenhum dado que identifique qualquer doador, somente serão expressos os resultados das sorologias em relação ao sexo, e idade. Não há o menor interesse em incluir dados pessoais dos doadores até porque, com uma amostra desta magnitude seria inviável.

É do conhecimento do pesquisador que conforme a Resolução 466/12: “Nos casos em que seja inviável a obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ou que esta obtenção signifique riscos substanciais à privacidade e confidencialidade dos dados do participante ou aos vínculos de confiança entre pesquisador e pesquisado, a dispensa do TCLE deve ser justificadamente solicitada pelo pesquisador responsável ao Sistema CEP/CONEP, para apreciação, sem prejuízo do posterior processo de esclarecimento”.

Os resultados obtidos estão apresentados em forma de quadros e gráficos, quantificando o número de amostras positivas e inconclusivas para o HTLV tipos 1 e 2, Sífilis, HIV 1 e 2 e Hepatites B e C. Os quadros indicam o gênero do doador, o ano em que o exame sorológico foi realizado, a porcentagem de resultados positivos e inconclusivos para os exames sorológicos e a quantidade total de amostras avaliados por ano e total. Os gráficos demonstram uma comparação entre os resultados positivos e inconclusivos para melhor visualização. Apresentam o ano e a quantidade de testes positivos e inconclusivos, não indicando o gênero do doador. O programa utilizado para gerar os gráficos foi o MatLab (MATrix LABoratory).

Utilizando esse tipo de metodologia foi possível realizar a determinação da soroprevalência do vírus nos doadores do Hemocentro Regional de Blumenau através de dados reais e com uma boa base de pesquisa teórica, comparando os dados com a soroprevalência de outras patologias, como sífilis, HIV e hepatites B e C. Dessa forma, foi levantada uma discussão acerca das possíveis implicações dos resultados obtidos.

1.4.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram utilizados os resultados sorológicos de amostras de doadores femininos e masculinos com idade entre 18 e 69 anos, doadores de sangue total, voluntários (espontâneo e reposição), incluindo primodoadores, esporádicos, repetição e os que realizaram voto de auto-exclusão. Não serão utilizadas amostras de doadores menores de 18 anos, doadores de medula

óssea e de plaquetas por aférese. Foram avaliadas na pesquisa um total de 136689. O período analisado foi do ano de 2010 até 2016.

1.4.2 ANÁLISE DOS RISCOS E BENEFÍCIOS

Partindo do princípio de que toda a pesquisa possui riscos, individuais ou coletivos, acredita-se que eventualmente pode ocorrer vazamento de dados da pesquisa. Porém, como citado anteriormente, não será possível durante a coleta e manipulação dos dados, obter acesso a qualquer dado que identifique individualmente os doadores. Por motivo de prevenção de que ocorra tal vazamento e pela preocupação com a integridade ética e moral dos doadores, o Hemosc não forneceu dados que possam identificar os doadores. Apenas idade e sexo do doador, o tipo de doação e os resultados sorológicos para os exames já citados anteriormente.

Em nenhum momento durante a pesquisa houve abordagem direta aos doadores e as amostras sorológicas utilizadas serão de períodos passados. Não foi revelado nenhum resultado dos testes que identifique que determinado doador possua resultado reagente ou não reagente para qualquer das patologias avaliadas na pesquisa, evitando assim qualquer tipo de dano ou constrangimento ao doador. Não há benefícios diretamente ao doador avaliado na pesquisa. Os benefícios serão indiretos, pois a pesquisa é de grande relevância social, beneficiando a sociedade coletivamente.

2. REVISÃO TEÓRICA

Foi realizada uma revisão bibliográfica utilizando a literatura disponível, levando em consideração os critérios de exclusão estabelecidos. O objetivo da revisão bibliográfica é obter uma base teórica sólida e confiável para poder então realizar a segunda etapa que será a pesquisa descritiva.

2.1 HISTÓRICO, TAXONOMIA, ESTRUTURA E GENÉTICA DO HTLV

O vírus linfotrópico de células-T humanas do tipo 1 (HTLV-1) foi descrito em 1980, sendo o primeiro retrovírus humano documentado. O vírus foi isolado a partir de um paciente que apresentava linfoma cutâneo de células-T (ROMANELLI; CARMELLI; PROIETTI, 2010; BRASIL, 2003). A primeira patologia associada ao vírus foi a leucemia/linfoma de células-T do adulto (LLTcA) no Japão em 1977. Depois o vírus foi encontrado em outras partes do mundo e foi associado também à mielopatia associada ao HTLV/paraparesia espástica tropical (MAH/PET) (PROIETTI et al., 2015).

Em 1982, o HTLV do tipo 2 foi descrito a partir de uma linhagem contínua de células-T de um paciente portador de tricoleucemia (leucemia de células pilosas). Posteriormente, foi definido que o HTLV-1 e o HTLV-2 possuíam tropismo para linfócitos T (células-T), CD4+ e CD8+ (BRASIL, 2003).

A nomenclatura PTLV (vírus linfotrópico de células-T de primatas) foi proposta para agrupar hospedeiros primatas humanos (HTLV) e não humanos (STLV, vírus linfotrópico de células-T de símios). A semelhança entre o genoma do HTLV-1 e STLV é maior do que entre HTLV-1 e HTLV-2 (LIU et al., 1996). Porém, os HTLV se originaram de forma independente e estão relacionados à STLV-1 e STLV-2 respectivamente. Estudos sugerem que o HTLV surgiu do contato entre humanos e primatas não humanos infectados através de atividades como a caça (PROIETTI et al., 2015).

Em 2005 foram descritos o HTLV-3 e o HTLV-4 em indivíduos do sul de Camarões que tiveram contato com primatas não humanos (WOLFE et al., 2005; CALATTINI et al., 2005). O HTLV-3 se relaciona com o STLV-3, mas não foi encontrado um equivalente de STLV para o HTLV-4, sendo também distinto filogeneticamente de outros sorotipos de HTLV conhecidos. Não há informações sobre transmissão dos HTLV tipos 3 e 4 entre humanos e se podem causar alguma patologia aos hospedeiros como os outros sorotipos (WOLFE et al., 2005; GESSAIN et al., 2013).

As sequências de nucleotídeos do HTLV-1 e HTLV-2 possuem similaridade de 65%. Segundo Proietti et al (2015), a variabilidade genética observada entre as amostras, tanto do HTLV-1 quanto do HTLV-2, tem levado à descrição de subtipos e as análises filogenéticas mostram as relações evolutivas entre eles.

O HTLV-1 é ainda subclassificado de A até D. O subtipo A, chamado de cosmopolita é o mais disseminado, sendo encontrado em diversas áreas geográficas. Não há uma relação entre o subtipo e a doença causada pela amostra do vírus, sendo que a variabilidade do genoma do HTLV-1 depende de sua origem geográfica (PROIETTI et al., 2015).

O HTLV é um retrovírus, pertence ao gênero *Deltaretrovirus* e à família *Retroviridae*, da subfamília *Orthoretrovirinae* (COOPER et al., 2009; GESSAIN et al., 2012). Possui tropismo principalmente pelas células-T CD4+ *in vivo*, infectando também células dendríticas e mielóides. Apesar de muitos aspectos da patogênese do HTLV não estarem bem esclarecidos, sabe-se que a resposta imune do hospedeiro frente à infecção viral, principalmente as células-T CD8+ específicas anti-HTLV, é uma das principais determinantes do rumo da infecção (OSAME, 1986).

O HTLV apresenta uma estrutura complexa, composta de um envelope, um nucleocapsídeo e um nucleóide. Sua morfologia é esférica e pleomórfica, possuindo tamanho médio de 80 até 120 nm aproximadamente. Possuem projeções na superfície constituídas de pequenas espículas densamente dispersas recobrimdo toda a superfície viral. O cerne é esférico e o nucleóide é concêntrico. O envelope é composto por uma proteína de superfície (SU) e uma proteína transmembrana (TM) que atravessa essa estrutura e ancora a SU. Junto à membrana do envelope encontra-se a proteína da matriz (MA) e a proteína Gag, que está adicionada de um ácido graxo e na região amino-terminal apresenta uma modificação característica de proteínas situadas na face interna da membrana celular (BRASIL, 2003; PROIETTI et al., 2015).

O capsídeo (CA) possui morfologia icosaédrica e é composto pelas proteínas codificadas pelo gene gag, constituindo o cerne do vírus. O cerne compreende o genoma viral, contendo duas moléculas de RNA de cadeia simples iguais, de polaridade positiva, associadas a outras pequenas proteínas básicas, chamadas proteínas do nucleocapsídeo (NC). O capsídeo compreende ainda outras proteínas, como a transcriptase reversa (TR) e a integrase (IN), importantes no processo de integração do vírus no genoma da célula hospedeira (PROIETTI et al., 2015).

Os vírus HTLV possuem genes estruturais comuns nos retrovírus, chamados de *gag*, *env* e *pol*. O genoma viral apresenta ainda duas regiões nas extremidades chamadas de Long Terminal Repeats (LTR), sequências repetitivas sem função de codificação. Proteínas estruturais codificadas pelos genes *gag* e *env* possuem importância no diagnóstico laboratorial (BRASIL, 2003; PROIETTI et al., 2015).

O DNA proviral do HTLV-1 e HTLV-2 possuem 9032 pb (SEIKI et al., 1983) e 8952 pb (SHIMOTOHNO et al., 1985), respectivamente. As sequências das regiões LTR são essenciais na integração do DNA proviral no DNA cromossômico do hospedeiro e para a regulação transcricional do genoma do HTLV (GREEN et al., 1989). O gene *pol* codifica a TR, enzima responsável pela síntese do DNA viral, sendo fundamental para o início do processo de replicação viral. A TR encontra-se no cerne do vírus e se torna ativa no citoplasma da célula hospedeira (PROIETTI et al., 2015).

A IN também é codificada pelo gene *pol*, a função dessa enzima é dar prosseguimento ao ciclo de multiplicação retroviral após a síntese do DNA viral pela TR. Também é responsável pela integração do DNA viral no genoma da célula hospedeira, através da clivagem do DNA da célula e sua ligação com o DNA viral. Os produtos dos genes *pol* e *pro* são responsáveis pela atividade enzimática dos retrovírus e sua síntese é realizada através da extensão ocasional dos produtos de Gag, resultando na presença de um número menor dessas enzimas comparando com a síntese de proteínas estruturais (PROIETTI et al., 2015).

O gene *env* corresponde aos nucleotídeos 5180 a 6647 no genoma do HTLV-1, sua função é codificar as proteínas do envelope viral (ENV). A proteína precursora do ENV é clivada para gerar produtos maduros. Ocorre a associação não covalente entre as proteínas de superfície (SU) e a proteína transmembrana (TM), sendo que a proteína TM ancora a proteína SU no envelope da partícula viral. Segundo Proietti et al (2015), muitas dessas proteínas virais são imunogênicas e anticorpos contra elas são detectados no soro de indivíduos infectados pelo HTLV, sendo que os testes sorológicos de diagnóstico como o ELISA e o *Western Blot* são baseados nessa detecção.

O genoma do HTLV-1 não possui uma variabilidade genética grande, porém as poucas variações encontradas na região LTR do gene *env* permitiu subdividir o HTLV-1 em sete outros tipos, nomeados de a até g de acordo com a ordem de identificação. De acordo com a região LTR, o subtipo “a” ainda nos permite classificar o vírus em seis diferentes subgrupos nomeados de A até F.

2.2 EPIDEMIOLOGIA

O HTLV tipo 1, o vírus já foi encontrado em todos os continentes. O país com maior número de infectados pelo HTLV tipo 1 é o Japão, com cerca de 1,2 milhões de portadores do vírus. Já o HTLV tipo 2 acomete grupos populacionais distintos entre si. Indivíduos infectados foram encontrados em populações indígenas nativas das Américas, pigmeus da África e mongóis da Ásia. Em contrapartida, o HTLV tipo 2 também foi detectado em populações de risco como usuários de drogas injetáveis e profissionais do sexo em países europeus e Estados Unidos (BRASIL, 2003; PROIETTI et al., 2015).

No Brasil, há cerca de 2,5 milhões de pessoas infectadas pelo HTLV dos tipos 1 e 2, sendo considerado um dos países com maior número de portadores do vírus. A alta prevalência varia entre as regiões brasileiras, é baixa na região sul e norte e alta nas regiões nordeste e sudeste (DOURADO et al., 2003).

2.2.1 HTLV-1

Vários aspectos sobre a epidemiologia do HTLV-1 já estão bem definidos, como sua distribuição geográfica, embora haja aspectos ainda sem explicação, como por exemplo, a existência de regiões de alta prevalência, como o Sudoeste do Japão, coexistindo com regiões vizinhas de baixa prevalência, como a Coreia e a China. Os principais modos de transmissão também estão já bem compreendidos (via sexual, vertical, transfusão sanguínea, material perfuro cortante contaminado), porém ainda falta melhor conhecimento sobre fatores que interferem nas vias de transmissão (PROIETTI et al., 2015).

A associação do HTLV-1 com doenças como a leucemia de células-T do adulto (LLTcA), a mielopatia associada ao HTLV-1/paraparesia espástica tropical (MAH/PET) e a uveíte associada ao HTLV (HAU) está bem definida também. Entretanto, associações com outras doenças como doenças reumatológicas, pneumonia, disfunções no trato urinário, distúrbios psiquiátricos e aumento da suscetibilidade a doenças infecciosas ainda não estão bem esclarecidas (PROIETTI et al., 2015).

Nem todas as áreas do mundo foram estudadas para a presença do vírus, portanto há muitas lacunas quanto à soroprevalência. O HTLV-3 e o HTLV-4 foram os tipos mais recentes descobertos, isolados a partir de amostras de sangue de indivíduos da África Central e descrito em 2005 (CALATTINI et al., 2005; WOLFE et al., 2005). Por isso, associações desses tipos

virais com doenças nas populações humanas ainda estão em fase inicial e quase não há material na literatura (MAHIEUX et al., 2009).

2.2.2 HTLV-2

O vírus é considerado endêmico em populações indígenas das Américas, em países como México, Panamá, Colômbia, Venezuela, Brasil, Argentina e Estados Unidos (estados da Florida e Novo México). Porém, também foi encontrado em tribos isoladas de pigmeus da República Democrática do Congo, Camarões e alguns países da África Ocidental, bem como aborígenes da Austrália. O HTLV-2 também se encontra presente em grupos de risco, como usuários de drogas intravenosas, profissionais do sexo e indivíduos portadores do vírus HIV-1 em países da Europa, nos Estados Unidos e no Brasil (PROIETTI et al., 2015).

Os subtipos a e b são mais prevalentes em usuários de drogas injetáveis de áreas urbanas, tanto na Europa quanto nas Américas, nas populações indígenas das Américas e em países africanos e asiáticos (ABAD et al., 2011). O subtipo c é considerado um subtipo brasileiro, pois foi encontrado em tribos indígenas da Amazônia e centros urbanos do país. (LAURENTINO et al., 2005). O subtipo d é o mais recente descoberto e é divergente de todos os outros subtipos. Foi encontrado em pigmeus da República Democrática do Congo (VANDAMME et al., 1996).

2.2.3 Distribuição geográfica do HTLV-1/2

O HTLV-1 já foi descrito em todos os continentes do mundo e estima-se que há de 15 a 20 milhões de pessoas infectadas no mundo, sendo a maioria dos indivíduos portadores assintomáticos. As áreas que possuem dados de mais de 5% de soropositividade para o vírus são consideradas de alta prevalência; entre 1 e 5% de média prevalência; e menos de 1% de baixa prevalência (BRASIL, 2013).

O Japão foi a primeira área endêmica conhecida para o HTLV-1. Possui alta prevalência que varia de 30 a 40%, como exemplo podemos citar o sudoeste da ilha de Shikoku, Kyushu e Okinawa. A região de Hokkaido chama atenção pelo grande número populacional infectado: 45% (GESSAIN, 2012).

O Caribe é a segunda área endêmica mais estudada (BRASIL, 2013). Na Jamaica e em Trinidad a soroprevalência pode chegar a 6,1%. Na África, estudos demonstraram uma tendência de aumento da soroprevalência do norte para o sul, variando de 0,6% em Marrocos

até 17% na Tanzânia. Em Camarões e Guiné Bissau, a soroprevalência está em torno de 5,5%. Áreas localizadas no Irã e Melanésia a prevalência varia de 0,77% até 3% (GESSAIN, 2012).

A Europa é considerada área não endêmica, sendo que a soroprevalência é restrita a grupos que migraram de áreas endêmicas. A França possui soroprevalência baixa, de 0,0039% em doadores de sangue. Na América do Norte mostrou prevalência também baixa. Nos Estados Unidos, estudos realizados com amostras de sangue de cerca de 40 mil doadores de oito diferentes hemocentros, a soroprevalência chegou à 0,025% (GESSAIN, 2012; BRASIL, 2013).

Na América do Sul, a Venezuela apresenta soroprevalência de 6,8%, sendo a taxa uniforme em diferentes regiões do país. Já na Colômbia, houve diferenças entre indivíduos habitantes na área costeira (4,3%) e na área montanhosa (0,6%). No Chile, a soroprevalência demonstrada em estudo com doadores de sangue foi de 0,73% e na Argentina foi de 0,07% (BRASIL, 2013).

No Brasil, o HTLV-1 encontra-se em todas as regiões, com menor prevalência no extremo sul e norte e maior no sudeste e nordeste, principalmente no estado da Bahia. É considerado um dos países com maior número de portadores do HTLV1/2 no mundo, com prevalência média de 4,3%. A soroprevalência média entre doadores brasileiros aptos à doação é cerca de 20 a 100 vezes maior do que no mesmo grupo nos Estados Unidos e Europa. Tratando-se de doadores de sangue, o Brasil possui prevalência de 48 casos positivos para HTLV-1/2 a cada 10 mil doadores. (COSTA, 2011)

Estudos conduzidos em amostra de base primária em Salvador demonstraram prevalência de até 1,8%, sendo mais elevada em mulheres (2,0%) do que em homens (1,2%) (DOURADO, 2003). Em São Paulo a prevalência é de 0,30% em estudo feito com 351639 doadores de sangue. Em Minas Gerais, a soroprevalência de HTLV-1/2 em 1877 doadores considerados aptos foi de 0,32% em estudo feito no ano de 1994, caindo para 82,7 casos em 100 mil doadores de sangue em 2013 (PROIETTI, 2005; RIBEIRO, 2010; CARNEIRO-PROIETTI, 2012; BRASIL, 2013).

Outros estudos feitos em 5942 amostras para HTLV-1/2 mostram a seguinte soroprevalência: Florianópolis e Manaus, 0,08%; Recife e Rio de Janeiro com 0,33%, sendo a prevalência média do Brasil, 4,3%. As características epidemiológicas do HTLV-1 possui o padrão mundial no Brasil, ou seja, a soropositividade aumenta com a idade, sendo maior em indivíduos com comportamento de risco para infecção com DSTs, em pacientes

politransfundidos e em usuários de drogas injetáveis. Acredita-se que o HTLV-2 esteja associado à imigração de asiáticos para o Brasil, estando mais presente entre as populações nativas do país (BRASIL, 2013; ALCÂNTARA, 2006).

Estudos realizados em Criciúma, Santa Catarina, com 34893 doadores do Hemocentro Regional de Criciúma no período de 2002 à 2004, onde 1391 possuíam algum exame sorológico positivo. Observou-se uma prevalência de 0,036% no ano de 2002, 0,034% no ano de 2003 e 0,050% no ano de 2004, inferior à média nacional (OLIVEIRA et al., 2007).

Na cidade de Maringá (Paraná), foram estudados 8337 doadores entre janeiro e dezembro de 2011 onde houve uma prevalência de 0,04% (3) de doadores soropositivos para HTLV tipos 1 e 2. Porém, nos testes confirmatórios a prevalência foi de 0%, excluindo o vírus HTLV (BORELLI et al., 2013). Ainda no estado do Paraná, cidade de Campo Mourão, foi realizado um estudo no ano de 2008 com 5700 doadores do Hemonúcleo de Campo Mourão. Desses doadores, 385 foram considerados inaptos para doação devido à positividade nos testes sorológicos. Observou-se uma prevalência de 0,78% para o HTLV 1 e 2, ou seja, 3 doadores obtiveram teste positivo (RAMOS; FERRAZ, 2008).

No Ceará, foram testadas 679610 amostras no período de 2001 a 2008 para HTLV tipos 1 e 2, sendo que 0,05% (351) foram consideradas positivas ou inconclusivas. Os doadores com amostras inconclusivas foram chamados no hemocentro para coleta da 2ª amostra e 289 doadores compareceram. Das 289 amostras, 72,2% foram consideradas positivas ou inconclusivas e foi realizado o teste confirmatório Western Blot e foram 71,6% (164) amostras consideradas positivas e 16,6% (38) amostras inconclusivas. O HTLV tipo 1 estava presente em 69,5% (114) das amostras e o HTLV tipo 2 em 20,1% (33) amostras. Houve resultado de dupla infecção em 4,3% (7) amostras. Ainda segundo este estudo, a prevalência foi maior em homens tanto do HTLV tipo I quanto tipo 2 (GOMES; ELEUTÉRIO JUNIOR, 2011).

O subtipo a do HTLV-1, também chama do de cosmopolita, é o responsável pela maioria das infecções no mundo (GESSAIN e CASSAR, 2012), sendo o subtipo que contém mais sequências disponíveis nos bancos de dados internacionais (ARAÚJO et al, 2014). A divisão do subtipo “a” permite que sejam identificados genotipicamente estes subtipos de acordo com a região geográfica de forma mais fácil. O HTLV-1 do subgrupo A, também chamado de Transcontinental, é o mais frequente no mundo, sendo identificado em populações endêmicas e não endêmicas. Na África, possível local de origem desse retrovírus,

o subgrupo A foi identificado na África do Sul e em Moçambique (ALCÂNTARA et al., 2003; VICENTE et al., 2011; HLELA et al., 2009).

2.3 CICLO DE MULTIPLICAÇÃO VIRAL DO HTLV-1/2

É o ciclo típico dos retrovírus. A adsorção do vírus ocorre no domínio de ligação ao receptor (RBD) amino terminal da SU ao receptor da membrana plasmática da célula hospedeira GLUT1, um transportador de glicose e as proteoglicanas heparan sulfato e a neutrofilina-1 para facilitar a penetração do vírus. A subunidade TM é importante na etapa seguinte de fusão de membrana, para que o cerne seja introduzido no citoplasma da célula hospedeira (PROIETTI et al., 2015).

A transcrição do genoma viral de RNA para DNA é realizada pela enzima TR, utilizando como primer o Trna^{Pro} e ocorre dentro do cerne viral. A seguir, ocorre a entrada do DNA no núcleo da célula hospedeira. A proteína IN é responsável pela inserção do DNA linear no cromossomo do hospedeiro formando o provírus. A integração do provírus é a última etapa da fase precoce de multiplicação viral e inicia a fase tardia que é mediada por enzimas do hospedeiro. Ocorre a síntese de RNA viral tendo como DNA molde o provírus integrado, levando à formação de um longo transcrito primário, que é processado para formar os mRNAs e RNA genômico (PROIETTI et al., 2015).

As proteínas são sintetizadas nos ribossomos a partir dos mRNAs e algumas são processadas pós-tradução. O genoma RNA é empacotado devido às sequências específicas próximas à extremidade 5' chamadas de sequências de empacotamento ou regiões Psi. A partícula madura contém um RNA dimérico altamente condensado em uma estrutura estável. Nessa etapa ocorre também a incorporação de um tRNA junto ao genoma que irá servir como iniciador para a síntese da fita negativa de DNA. O processamento dos precursores Gag-Pro-Pol está ligado a montagem e brotamento e é controlado de forma que os precursores não são clivados até a montagem (PROIETTI et al., 2015).

A maturação é um processo complexo, necessário para a formação da partícula infecciosa. Ocorre o processo proteolítico das proteínas do CA, obtendo-se por fim a partícula viral madura que está pronta para infectar novas células (MANEL et al., 2005).

2.4 PATOGÊNESE VIRAL

O indivíduo que porta o vírus HTLV não necessariamente apresentará as manifestações patogênicas deste. Vários fatores afetam a interação entre o vírus e o hospedeiro. A maneira que essa interação se desenvolve determinará se o paciente portador da infecção será assintomático ou apresentará sintomas clínicos hematológicos (LLTcA) ou inflamatórios (MAH/PET, uveíte, artrite reumatoide, dermatite infecciosa, poliomiosite, alveolite e síndrome de Sjögren, entre outros) (PROIETTI et al., 2015).

O principal aspecto que determina o curso da infecção é a resposta imune do hospedeiro, especialmente a resposta desencadeada por células T CD8+ específicas anti-HTLV. Acredita-se que essa resposta celular é influenciada pela via pela qual o hospedeiro foi contaminado, como via mucosa ou sangue periférico, além de fatores genéticos, como polimorfismos do gene HLA e genes envolvidos na resposta imune (BANGHAM e OSAME, 2005).

O HTLV-1 possui tropismo pelas células linfoides T periféricas, preferencialmente linfócitos T CD4+ e linfócitos T CD8+, inicialmente ocorrendo padrão policlonal de integração viral (CHEN et al., 2009). A infecção tem início através da integração das glicoproteínas presente no envelope viral nos receptores situados junto às membranas plasmáticas das células-alvo. Após a introdução do material genético do vírus no citoplasma da célula hospedeira, ocorre a transcrição reversa do RNA viral, originando a molécula de DNA complementar de dupla fita. Essa molécula migra até o núcleo da célula hospedeira e se integra ao genoma da mesma, passando a ser chamada de DNA proviral. Após a integração, o provírus se torna estável, replicando-se e mantendo-se em persistência por causa da duplicação do DNA durante o ciclo celular (BRASIL, 2003).

A dinâmica molecular da infecção por HTLV-1 e HTLV-2 é pouco produtiva. Verifica-se pouca replicação do agente *in vivo*, o que justifica a ausência habitual de partículas virais no sangue periférico ou em outros fluidos biológicos de indivíduos infectados e sua menor infectividade, além do baixo grau de variabilidade genotípica característico de retrovírus. A amplificação viral na infecção por HTLV deve-se em maior parte à expansão policlonal de linfócitos infectados do que à replicação viral *in vivo* propriamente dita. Segundo Souza et al (2003), o vírus é necessário, mas insuficiente para o desenvolvimento do fenótipo maligno (PROIETTI et al., 2015).

Na patogênese do HTLV, a proteína mais importante de regulação viral chamada Tax, funciona como agente principal no desenvolvimento de diferentes patologias. Na LLTcA, a patogênese está relacionada à capacidade transativadora da Tax, levando à proliferação celular descontrolada. Na MAH/PET, a patogênese está relacionada com a invasão da célula infectada no Sistema Nervoso Central (SNC), levando a uma resposta inflamatória local crônica. A atividade da Tax é importante, pois faz com as células infectadas atravessem a barreira hemato-encefálica, ao mesmo tempo em que é o principal alvo da resposta imune celular (PROIETTI et al., 2015).

2.5 TRANSMISSÃO E TRIAGEM SOROLÓGICA

Dos indivíduos que estão infectados pelo HTLV, 90% permanecem assintomáticos. Esses indivíduos mantêm uma rede de transmissão silenciosa, através da via sexual, vertical (da mãe para o filho), principalmente por meio da amamentação e sanguínea, através da transfusão de componentes celulares contaminados e compartilhamento de seringas e agulhas. Comportamentos de risco individuais de exposição ao vírus têm sido associados à maior soropositividade (MANNS, 1999).

Os mecanismos de transmissão são os mesmos tanto para o HTLV-1 e HTLV-2. De acordo com alguns autores, apesar do HTLV-2 estar ligado ao HTLV-1, ele possui patogênese e características de transmissão diferentes, como menor carga proviral, maior associação com doenças pulmonares e prevalência semelhante entre homens e mulheres, sugerindo que a transmissão por via sexual é igualmente eficiente entre os sexos, ao contrário do HTLV-1 onde é mais eficiente nos homens (PROIETTI et al., 2015).

A transmissão materno-infantil ocorre em 20% dos filhos de mães infectadas e é relacionada com a carga proviral da mãe. A amamentação é a principal via de transmissão vertical, infectando de 20% a 30% dos lactentes amamentados por mães portadoras do vírus. O risco está associado a cofatores, como tempo de amamentação. A transmissão intrauterina e perinatal ocorrem em 5% dos casos. A via de transmissão está relacionada com o tipo de patologia que se manifesta associada ao HTLV-1. A LLTcA está correlacionada ao aleitamento materno, já a MAH/PET possui relação com a transfusão de hemocomponentes contaminados. Casos de LLTcA pós-transfusionais são raros (BRASIL, 2013).

A via sanguínea é a via de transmissão mais importante e por isso a mais estudada. No passado, não havia testes de triagem sorológica e por isso a transmissão por essa via ocorria

com mais frequência. O risco de transmissão é associado à componentes celulares, como concentrado de hemácia e de plaquetas. Estudos comprovam que o plasma e seus derivados (albuminas, imunoglobulinas e fatores de coagulação) não transmitem o vírus (NAMEN-LOPES, 2009).

A transmissão de agentes infectocontagiosos, por meio da transfusão sangüínea, nos hemocomponentes e hemoderivados, caracteriza-se pela reação adversa tardia de maior risco para o receptor de sangue. Minimizar a possibilidade de transmissão de doenças pela transfusão requer ações que possam garantir a segurança do sangue que será transfundido (CARRAZZONE et al., 2004).

O teste de triagem sorológica para HTLV-1 e HTLV-2 foi implantado em vários países nos últimos 25 anos (Japão, Estados Unidos, Canadá, Brasil, Argentina e alguns países da Europa). Essa medida de prevenção é extremamente importante para a saúde pública, pois assim facilita a exclusão de doadores soropositivos e assim diminuindo a taxa de infecção em receptores de hemocomponentes, na população geral (OSAME et al., 1986).

No Brasil, o Ministério da Saúde através da portaria 1840/96, cria o Programa Nacional de Controle de Qualidade Externo de Sorologia (PNCQES). Já a portaria 1376/93, aprova alterações na portaria 721/GM de 1989 e determina normas técnicas para coleta, processamento e transfusão de sangue, componentes e hemoderivados, obrigando a determinação ABO, Rh(D), antígeno D fraco (Du) e dos testes para identificação das hepatites B e C, doença de Chagas, sífilis, Aids, dos anticorpos anti-HTLV I/II e anti-HBc. Recomenda ainda a realização de testes para exclusão de malária, falcização e hemoglobinas anormais. A Resolução nº 343/2002 determina que os testes sorológicos devem ser de alta sensibilidade e, quando possível, de alta especificidade (ANVISA, 2003; CARRAZZONE et al., 2016).

A portaria de consolidação nº 5, de 28 de setembro de 2017 é a mais recente atualização que define o regulamento técnico de procedimentos hemoterápicos. Na portaria, estão previstos os exames de qualificação que devem ser realizados no sangue do doador. Está instituído o uso do teste de detecção de ácidos nucleicos (NAT) para HIV, HBV e HCV, a fim de detectar o material genético viral, sendo um teste mais específico e sensível. A transfusão de sangue e seus componentes deve ser utilizada criteriosamente na medicina, uma vez que toda transfusão traz em si um risco ao receptor, seja imediato ou tardio, devendo ser indicada de forma criteriosa. Por isso, a lei determina que deve ser realizada a triagem sorológica, evitando a transmissão de agentes infecciosos através da transfusão, diminuindo ao máximo o risco para o receptor (BRASIL, 2017).

2.6 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DO HTLV

O diagnóstico sorológico é realizado através da detecção de anticorpos específicos contra o vírus. Como é um retrovírus, está integrado ao genoma do hospedeiro e a infecção permanecerá na célula até sua morte, porém o vírus pode ficar no indivíduo com uma taxa de replicação muito baixa (PROIETTI et al., 2015).

Os testes podem ser divididos em testes de triagem e confirmatórios. O teste de triagem mais utilizado é o ensaio imunoenzimático indireto para detecção de anticorpos específicos, conhecido como ELISA e o confirmatório é realizado através da técnica molecular chamada de Western Blot (WB). Por causa da grande semelhança entre o HTLV-1 e HTLV-2, é necessário realizar a reação em cadeia da polimerase (PCR) para diferenciá-los. Os testes de WB para HTLV estão em processo de incorporação no SUS. Ainda não há kits de PCR padronizados no país. (BRASIL, 2013).

Para aumentar a especificidade e a sensibilidade da PCR, recomenda-se realizar a Nested PCR, onde é realizada a segunda amplificação, utilizando como molde o produto da amplificação da PCR feita anteriormente. Também podem ser utilizadas enzimas de restrição. A PCR em tempo real também pode ser utilizada, através de sondas quimioluminescentes que se ligam ao fragmento de DNA desejado e mostram a amplificação em tempo real no monitor do aparelho onde o processo está ocorrendo. O objetivo é detectar e quantificar as cópias do vírus presentes na amostra (LEE et al., 2004).

Segundo a Portaria de Consolidação nº 5/2017, em caso de resultados reagentes e inconclusivos nas triagens laboratoriais, ou em situações de retrovigilância, é permitida a "busca ativa" do doador pelo serviço de hemoterapia ou por órgão de vigilância em saúde para repetição de testes ou testes confirmatórios e de diagnóstico. O hemocentro deve convocar e orientar o doador com resultados de testes reagentes (positivo ou inconclusivo), encaminhando-o a serviços assistenciais para confirmação do diagnóstico e/ou acompanhamento e tratamento. Se o doador não comparecer para a segunda coleta, o hemocentro deve comunicar à vigilância sanitária.

2.7 PRINCIPAIS DOENÇAS ASSOCIADAS AO HTLV-1

Inicialmente o HTLV do tipo 1 foi associado com a leucemia/linfoma de células T em adultos (LLTcA) no Japão em 1977. (BRASIL, 2003; PROIETTI et al., 2015). Posteriormente, o vírus foi associado à mielopatia associada ao HTLV/paraparesia espástica tropical (MAH/PET). O HTLV foi o primeiro retrovírus humano descrito, isolado em 1980, posteriormente, isolou-se o HTLV do tipo 2 em 1982, porém, é raramente associado às patologias neurológicas (BRASIL, 2003; PROIETTI et al., 2015).

O HTLV possui tropismo principalmente pelas células T CD4+ *in vivo*, infectando também células dendríticas e mielóides. Apesar de muitos aspectos da patogênese do HTLV não estarem bem esclarecidos, sabe-se que a resposta imune do hospedeiro frente a infecção viral, principalmente as células T CD8+ específicas anti-HTLV, é uma das principais determinantes do rumo da infecção (BANGHAM, 2000).

2.7.1 Leucemia/linfoma de células T do adulto (LLTcA)

A leucemia é uma neoplasia maligna de origem hematológica. Ocorre um erro genético que compromete o processo de maturação em cascada da linhagem celular hematopoiética, iniciada por células pluripotentes presentes na medula óssea. A leucemia pode ser mieloide ou linfóide, dependendo da linhagem celular comprometida. A LLTcA é uma neoplasia que atinge os linfócitos T maduros (MANNING et al., 1999). A LLTcA foi a primeira neoplasia humana associada a um retrovírus. Ocorre principalmente em indivíduos de 20 a 30 anos, é mais comum em homens, que possuem probabilidade 40% maior de desenvolverem a doença (GONÇALVES et al., 2010).

O exame morfológico das células linfóides muitas vezes é o primeiro sinal a despertar para o diagnóstico do LLcTA. Os linfócitos são caracterizados por um acentuado pleomorfismo celular, irregularidades nucleares e condensação de cromatina nuclear variável. As células mais típicas da LLcTA são linfócitos de médio tamanho com núcleos polilobulados (flower cell). O citoplasma é frequentemente escasso e o núcleo irregular pode apresentar esboços de nucléolos (SILVA et al., 2002).

Segundo Shimoyama et al (1991) há quatro subtipos clínicos da LLTcA, classificados através de critérios diagnósticos estabelecidos:

- Smoldering: caracterizado pela contagem normal de linfócitos e pela presença de 5% ou mais de linfócitos anômalos no sangue periférico, ausência de hipercalcemia, DHL elevada (não excedendo 5 vezes o valor normal), não envolvimento do fígado, baço,

SNC, ossos ou TGI. Podem ocorrer lesões na pele ou pulmões, porém nunca derrame pleural ou ascite.

- Crônico: número absoluto de linfócitos T aumentando, ausência de hipercalcemia, DHL aumentada duas vezes mais do que o valor normal, não envolve o SNC, ossos, TGI. Afeta o fígado, pele e pulmões, há presença de alterações histológicas em linfonodos, com ou sem lesões extranodais. Presença de 5% ou mais de linfócitos anômalos no sangue periférico.
- Linfoma: não há linfocitose e apenas 1% ou menos dos linfócitos são anômalos. Há comprometimentos de linfonodos, com ou sem lesão extranodal.
- Agudo: forma mais comum de apresentação, onde a doença é agressiva e se manifesta em forma leucêmica com lesões tumorais. As manifestações clínicas são: mal estar geral, distensão abdominal, lesões papulares ou micropapulares cutâneas, bem como eritemas e nodulações. No exame anatomopatológico, observa-se infiltração nos espaços perivasculares da epiderme, produzindo microabscessos de Pautrier. Alguns pacientes mostram ainda infiltração da pleura, peritônio, SNC, ossos e medula óssea. A sobrevida varia de 2 semanas até 1 ano.

As células envolvidas na LLTcA encontradas no sangue periférico são predominantemente linfócitos T CD4+, sendo que de 90% a 99% dessas células estão infectadas pelo HTLV-1 (PROIETTI et al., 2015). Para que a doença se desenvolva é necessária a imortalização dessas células.

A doença foi primeiramente relatada em Kyoto, em 1977. A associação com o HTLV-1 foi comprovada através de estudos epidemiológicos que demonstraram a correlação com a área geográfica, estudos da clonalidade das células leucêmicas, demonstração da infecção in vitro do linfócito T pelo vírus, capacidade oncogênica em modelos animais, presença de anticorpos para HTLV-1 em 80% a 90% dos casos de LLTcA e detecção do provírus integrado na célula leucêmica (PROIETTI et al., 2015).

Apesar da vasta distribuição mundial, dados relativos à incidência da LLTcA e taxas de prevalência são escassos e podem ser subestimados, principalmente para linfomas. Em áreas endêmicas, a incidência de LLTcA entre infectados é estimada em cerca de 5%. Nas regiões onde o subtipo HTLV-1a é mais predominante, como o Caribe e o Japão, a LLTcA se desenvolve de 1% até 5% dos infectados pelo vírus (EISIENDEL, 2013). A doença é

associada principalmente à transmissão vertical através do aleitamento materno. O tratamento é realizado através da quimioterapia combinada com transplante de células-tronco (GONÇALVES et al., 2010).

2.7.2 Mielopatia associada ao HTLV-1/paraparesia espástica tropical (MAH/PET)

É uma patologia desmielinizante crônica e progressiva que afeta principalmente a coluna vertebral. A doença afeta de 0,2% até 5% dos indivíduos infectados até os 50 anos de vida, raramente afeta pessoas antes do 20 anos ou após os 70. Predomina no entre as mulheres. O tempo de evolução da doença varia de meses até anos. O paciente relata dor precocemente, enquanto que a atrofia medular torácica e a espasticidade ocorrem em fase tardia (CHAMPS, 2010). A principal via de transmissão ligada à doença é a sexual (PROIETTI et al., 2015).

Está presente em todas as áreas endêmicas, embora os dados da prevalência apresentem heterogeneidade de acordo com a área geográfica (PROIETTI, 2005). Inicialmente, o HTLV-1 foi associado à MAH/PET através de observações clínicas de pacientes com paraplegia espástica em serviços de neurologia na Jamaica e Martinica. Estudos revelaram que anticorpos anti-HTLV-1 estavam presentes em grande parte dos pacientes acometidos por essa síndrome (GESSAIN, 1985). No Brasil, os primeiros casos foram relatado em 1989, em imigrantes japoneses no Ceará, São Paulo, Bahia, Rio de Janeiro, Pernambuco e Rio Grande do Sul (CASTRO-COSTA et al., 2006).

As evidências que indicam o HTLV-1 como agente etiológico dessa condição clínica de acordo com Gessain (1985) são: presença do vírus no líquido do paciente, síntese intratecal de anticorpos anti-HTLV-1 detectada em alguns pacientes, genoma viral encontrado em tecidos acometidos através da PCR e hibridização in situ e desenvolvimento da doença em receptores soronegativos a partir de hemocomponentes de doadores soropositivos (PROIETTI et al., 2015).

2.8 PRINCIPAIS DOENÇAS ASSOCIADAS AO HTLV-2

Esse tipo de HTLV não foi claramente associado à doenças, porém muitos casos de desordens neurológicas e proliferativas relacionadas ao HTLV-2 vêm sendo descritos. Existem relatos de pacientes portadores de uma síndrome semelhante à MAH/PET, porém mais branda e de progressão mais lenta, chamada de mielopatia associada ao HTLV-2. Alguns pacientes também possuem maior incidência de infecções, quadro associado ao vírus (PROIETTI et al., 2015).

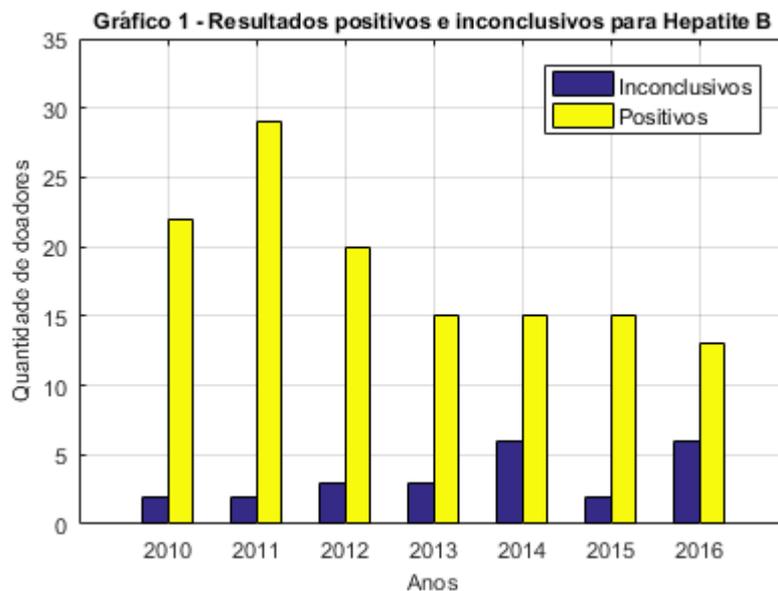
Há relatos de casos de MAH/PET clássica associada ao HTLV-2, maioria destes em mulheres de meia idade. O vírus também é associado a outras desordens neurológicas como a neuropatia periférica e a síndrome espinocerebelar. A infecção pelo HTLV-2 também pode estar ligada à bronquite, infecções na bexiga e rins, pneumonia e outras infecções bacterianas, até mesmo tuberculose (MURPHY, 1997).

3 RESULTADOS

Foram analisadas um total de 136689 amostras de doadores do gênero masculino e feminino, tanto as amostras com sorologia positiva quanto as inconclusivas foram consideradas neste estudo. O período de pesquisa foi de fevereiro de 2010 a dezembro de 2016. Os testes sorológicos analisados foram para Hepatite B, Hepatite C, HIV 1 e 2, HTLV 1 e 2 e Sífilis. Dos doadores masculinos, 0,47% das amostras são positivas, enquanto 0,24% são inconclusivas. Dos doadores femininos, 0,32% das amostras estavam com a sorologia positiva e 0,19% são inconclusivas. A prevalência geral de soropositividade para todas as patologias foi de 0,78% e de amostras inconclusivas foi de 0,43%.

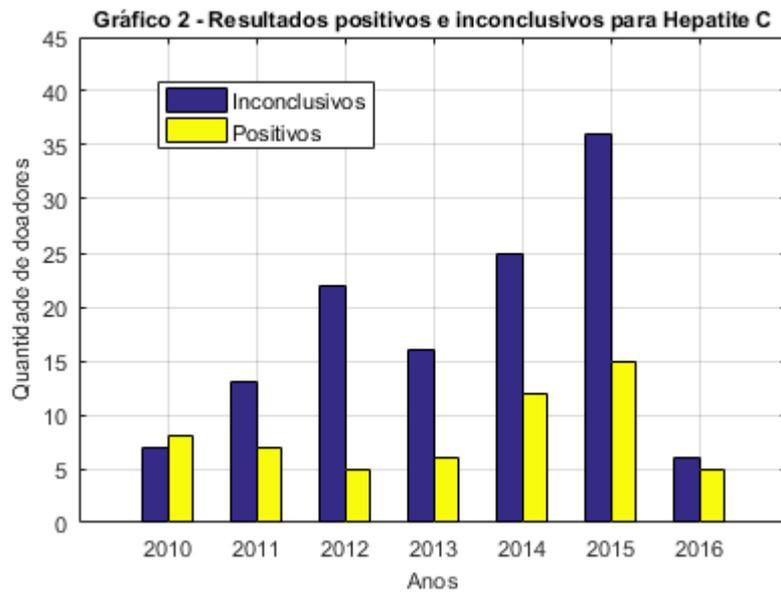
O Quadro 1 mostra a uma comparação da prevalência das diferentes soropositividades entre os doadores masculinos e femininos ao longo dos anos de 2010 a 2016, onde pode-se observar uma grande variação na prevalência das doenças analisadas nesse estudo. Já no Quadro 2, observa-se a comparação dos resultados inconclusivos entre os doadores, onde também há uma grande variação de resultados.

Os gráficos 1 a 6 demonstram uma comparação entre as amostras positivas e inconclusivas ao longo dos anos de 2010 à 2016, separados por agente infeccioso. No Gráfico 1, pode-se observar que em nenhum dos anos avaliados os resultados inconclusivos ultrapassaram os positivos para Hepatite B.

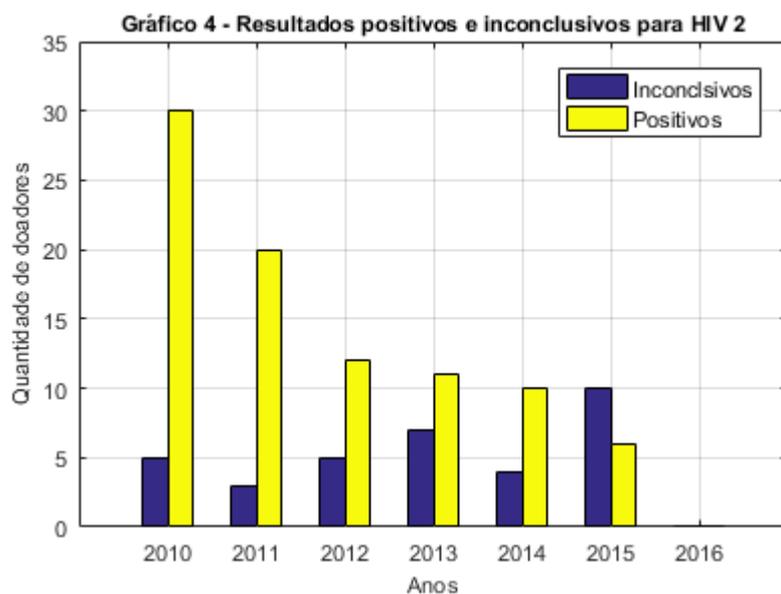
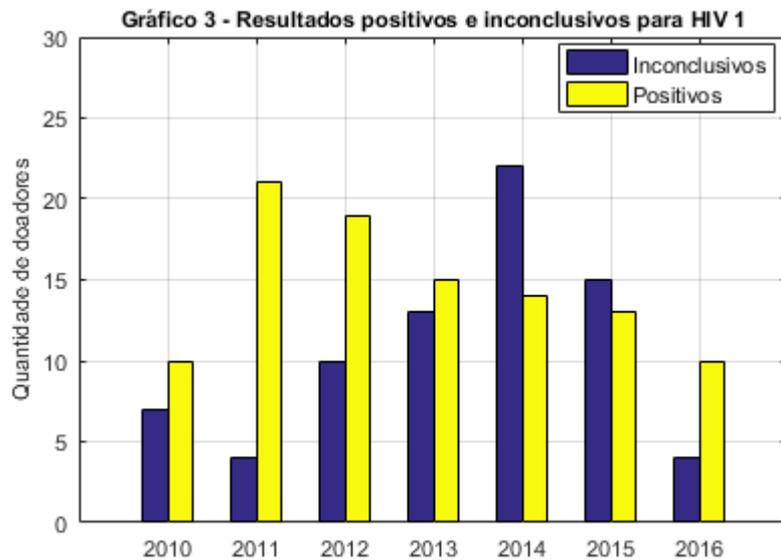


No Gráfico 2, observa-se que apenas no ano de 2010 os resultados positivos ultrapassaram os inconclusivos para Hepatite C. O ano de 2015 destaca-se por ter um grande

número de resultados inconclusivos.



As amostras inconclusivas para HIV tipo 1 foram maiores que os positivos nos anos de 2014 e 2015 (Gráfico 3), enquanto que as amostras inconclusivas para HIV 2 superaram as positivas apenas no ano de 2015, conforme apontado pelo Gráfico 4.



A prevalência de todas as doenças analisadas nesse estudo foi considerada baixa a cada ano pesquisado. Porém, pode-se observar no Quadro 1 que a prevalência do HTLV é mais baixa comparando com as outras doenças estudadas neste trabalho e não possui uma variação significativa ao longo dos anos.

Quadro 1 – Número de testes positivos por ano, gênero e agente infeccioso

| Agente | 2010 | | 2011 | | 2012 | | 2013 | | 2014 | | 2015 | | 2016 | |
|-----------|-----------------|------------|--------------|-------------|--------------|-------------|--------------|-------------|--------------|-------------|--------------|------------|--------------|-------------|
| | Fem | Masc | Fem | Masc | Fem | Masc | Fem | Masc | Fem | Masc | Fem | Masc | Fem | Masc |
| HBV | 5 (0,035%) | 17 (0,12%) | 8 (0,041%) | 21 (0,11%) | 8 (0,042%) | 12 (0,063%) | 6 (0,030%) | 9 (0,044%) | 6 (0,029%) | 9 (0,043%) | 11 (0,050%) | 4 (0,018%) | 5 (0,024%) | 8 (0,039%) |
| HCV | 4 (0,028%) | 4 (0,028%) | 4 (0,021%) | 3 (0,015%) | 2 (0,010%) | 3 (0,016%) | 1 (0,005%) | 5 (0,025%) | 6 (0,029%) | 6 (0,029%) | 9 (0,041%) | 6 (0,027%) | 2 (0,01%) | 3 (0,014%) |
| HIV 1 | 3 (0,021%) | 7 (0,048%) | 11 (0,057%) | 10 (0,052%) | 6 (0,031%) | 13 (0,068%) | 3 (0,015%) | 12 (0,060%) | 4 (0,019%) | 10 (0,048%) | 6 (0,027%) | 7 (0,032%) | 5 (0,024%) | 5 (0,024%) |
| HIV 2 | 8 (0,055%) | 22 (0,15%) | 8 (0,041%) | 12 (0,062%) | 3 (0,016%) | 9 (0,047%) | 2 (0,010%) | 9 (0,044%) | 2 (0,010%) | 8 (0,038%) | 5 (0,022%) | 1 (0,004%) | Não Testado | Não Testado |
| HTLV | 0 (0%) | 1 (0,007%) | 1 (0,005%) | 2 (0,010%) | 1 (0,005%) | 0 (0%) | 2 (0,010%) | 2 (0,010%) | 1 (0,005%) | 2 (0,010%) | 3 (0,013%) | 1 (0,004%) | 0 (0%) | 2 (0,010%) |
| Sífilis | 12 (0,083%) | 15 (0,10%) | 45 (0,23%) | 72 (0,37%) | 49 (0,25%) | 97 (0,51%) | 51 (0,25%) | 67 (0,33%) | 41 (0,20%) | 54 (0,26%) | 45 (0,20%) | 56 (0,25%) | 38 (0,18%) | 34 (0,16%) |
| Total/ano | 14393 (100%) | | 19315 (100%) | | 19147 (100%) | | 20183 (100%) | | 20794 (100%) | | 22147 (100%) | | 20710 (100%) | |
| Total | 136689 doadores | | | | | | | | | | | | | |

Em 2010 a prevalência de doadores com HTLV é de 0% para doadores femininos e 0,007% para doadores masculinos, enquanto a de Hepatite B é de 0,035% em doadores femininos e 0,12% em doadores masculinos. A prevalência de Hepatite C é de 0,028% tanto nos doadores femininos quanto nos masculinos. Já a prevalência de HIV tipo 1 é de 0,021% em doadores femininos e 0,048% em doadores masculinos, enquanto que a prevalência do HIV tipo 2 é de 0,055% nos doadores femininos e de 0,15% nos masculinos. Por fim, a prevalência da sífilis é de 0,083% nos doadores femininos e 0,10% nos doadores masculinos.

No ano de 2011, a prevalência de amostras positivas para HTLV foi maior que o ano anterior, sendo de 0,005% para doadores femininos e de 0,010% para doadores masculinos. A prevalência de Hepatite B, HIV 1 e Sífilis também aumentou tanto para os doadores masculinos quanto para doadores femininos. Já em 2012 houve uma queda na prevalência de HTLV tanto para doadores masculinos quanto para doadores femininos. Hepatite B e HIV 2 observa-se uma queda na prevalência para doadores masculinos, enquanto que Hepatite C e HIV 1 a queda foi para os doadores femininos.

Quando comparado com o ano anterior, 2013 teve um aumento discreto na prevalência do HTLV. Houve uma queda na prevalência de Hepatite B tanto para os homens quanto para as mulheres, enquanto que para a Hepatite C houve aumento para os homens e queda para as mulheres. A prevalência de HIV 1 caiu tanto para os homens quanto para as mulheres e o HIV 2 caiu para as mulheres. A Sífilis teve um aumento da prevalência nos doadores femininos e diminuiu nos doadores masculinos. Em 2014, prevalência de Hepatite C aumentou para ambos os gêneros em 2014. O HIV 1 aumentou sua prevalência nos doadores masculinos e o HIV 2 caiu discretamente para os mesmos. A prevalência do HTLV caiu discretamente apenas para os doadores femininos.

No ano de 2015 observa-se um aumento na prevalência de Hepatite B para as mulheres e uma queda para os homens. Já a Hepatite C aumentou apenas para as mulheres e continuou com o número igual para os homens. A prevalência de HIV 1 e HIV 2 aumentou para as mulheres e diminuiu para os homens em 2015. Observa-se um aumento da prevalência de HTLV para doadores femininos e diminuiu para os doadores masculinos. A prevalência da Sífilis teve um aumento discreto para ambos os gêneros. Em 2015 apenas 14 amostras foram testadas para HIV tipo 2.

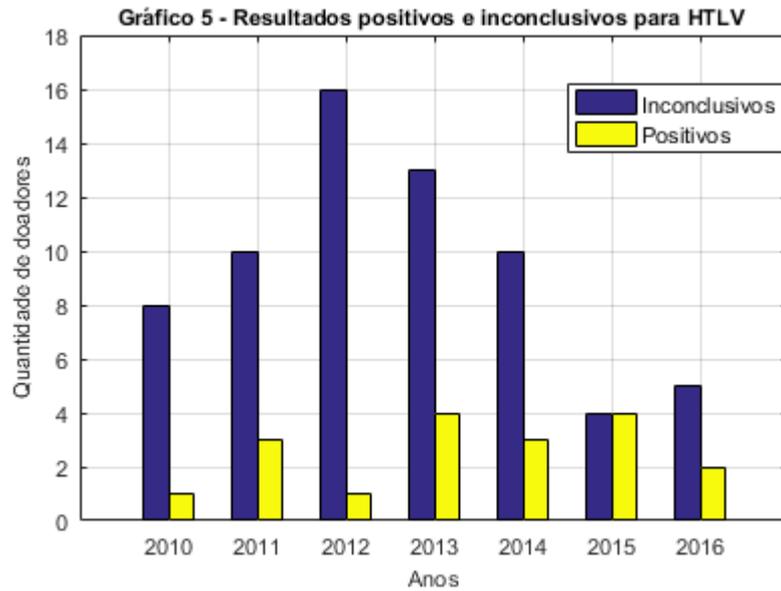
Em 2016, observa-se queda da prevalência da Hepatite B para mulheres e aumento para homens, enquanto que houve queda da prevalência da Hepatite C para ambos os gêneros.

Houve também neste período uma queda discreta da prevalência do HIV I. No ano de 2016, nenhuma amostra foi testada para HIV tipo 2 devido à implantação do novo método de análise chamado de Teste de Ácido Nucleico (NAT). O HTLV e a sífilis mostraram uma queda na prevalência tanto para os homens quanto para as mulheres no mesmo período citado.

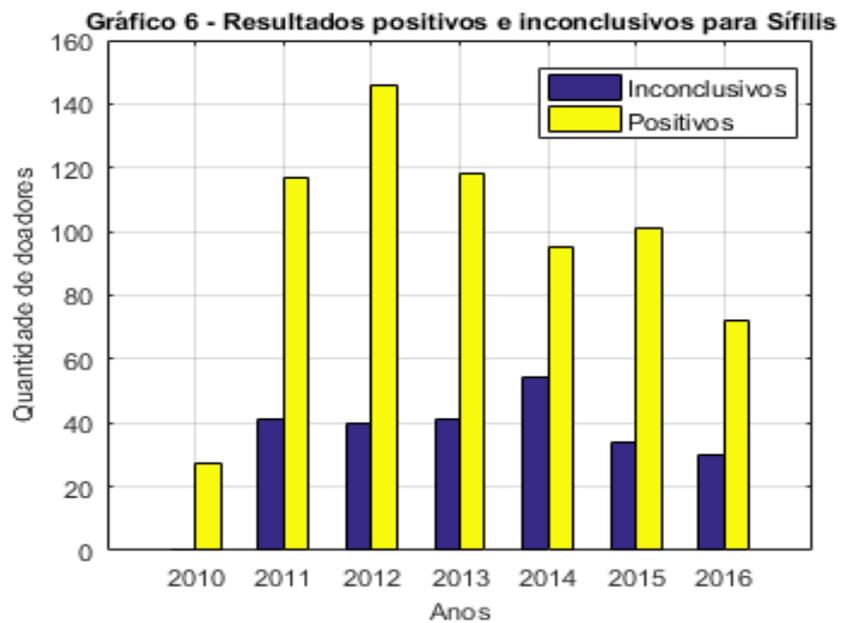
No Quadro 2, observa-se que os resultados inconclusivos para as amostras testadas para HTLV é maior que os positivos em todos os anos estudados, fato este que fica bastante claro também no Gráfico 5.

Quadro 1 – Número de testes positivos por ano, gênero e agente infeccioso

| Agente | 2010 | | 2011 | | 2012 | | 2013 | | 2014 | | 2015 | | 2016 | |
|-----------|-----------------|------------|--------------|-------------|--------------|-------------|--------------|-------------|--------------|-------------|--------------|------------|--------------|-------------|
| | Fem | Masc | Fem | Masc | Fem | Masc | Fem | Masc | Fem | Masc | Fem | Masc | Fem | Masc |
| HBV | 5 (0,035%) | 17 (0,12%) | 8 (0,041%) | 21 (0,11%) | 8 (0,042%) | 12 (0,063%) | 6 (0,030%) | 9 (0,044%) | 6 (0,029%) | 9 (0,043%) | 11 (0,050%) | 4 (0,018%) | 5 (0,024%) | 8 (0,039%) |
| HCV | 4 (0,028%) | 4 (0,028%) | 4 (0,021%) | 3 (0,015%) | 2 (0,010%) | 3 (0,016%) | 1 (0,005%) | 5 (0,025%) | 6 (0,029%) | 6 (0,029%) | 9 (0,041%) | 6 (0,027%) | 2 (0,01%) | 3 (0,014%) |
| HIV 1 | 3 (0,021%) | 7 (0,048%) | 11 (0,057%) | 10 (0,052%) | 6 (0,031%) | 13 (0,068%) | 3 (0,015%) | 12 (0,060%) | 4 (0,019%) | 10 (0,048%) | 6 (0,027%) | 7 (0,032%) | 5 (0,024%) | 5 (0,024%) |
| HIV 2 | 8 (0,055%) | 22 (0,15%) | 8 (0,041%) | 12 (0,062%) | 3 (0,016%) | 9 (0,047%) | 2 (0,010%) | 9 (0,044%) | 2 (0,010%) | 8 (0,038%) | 5 (0,022%) | 1 (0,004%) | Não Testado | Não Testado |
| HTLV | 0 (0%) | 1 (0,007%) | 1 (0,005%) | 2 (0,010%) | 1 (0,005%) | 0 (0%) | 2 (0,010%) | 2 (0,010%) | 1 (0,005%) | 2 (0,010%) | 3 (0,013%) | 1 (0,004%) | 0 (0%) | 2 (0,010%) |
| Sífilis | 12 (0,083%) | 15 (0,10%) | 45 (0,23%) | 72 (0,37%) | 49 (0,25%) | 97 (0,51%) | 51 (0,25%) | 67 (0,33%) | 41 (0,20%) | 54 (0,26%) | 45 (0,20%) | 56 (0,25%) | 38 (0,18%) | 34 (0,16%) |
| Total/ano | 14393 (100%) | | 19315 (100%) | | 19147 (100%) | | 20183 (100%) | | 20794 (100%) | | 22147 (100%) | | 20710 (100%) | |
| Total | 136689 doadores | | | | | | | | | | | | | |



A Sífilis foi a patologia com maior número de resultados positivos nas doações de sangue total, quando comparados com as outras patologias avaliadas neste estudo. De acordo com o Gráfico 6, pode-se observar também que nenhum dos anos os resultados inconclusivos superaram os positivos. Em 2010, não houve resultados inconclusivos para Sífilis.



4 DISCUSSÃO

As infecções avaliadas neste estudo possuem características em comum, e a principal delas é a transmissão via sanguínea (NAMEN-LOPES, 2009). Os vírus reportados no presente trabalho são Hepatite B, Hepatite C, HIV 1 e HIV2. A Sífilis, mesmo sendo causada pela bactéria *Treponema pallidum*, foi escolhida para fazer parte da pesquisa devido à transmissão se dar pela mesma via dos demais vírus citados anteriormente, ou seja, através de via sexual, sanguínea, vertical e perinatal (CODES, et al., 2002; SOUZA, et al., 2003). Porém, o foco do estudo foi o vírus HTLV, uma vez que não existem estudos da prevalência deste vírus na cidade de Blumenau.

Comparando os resultados do período estudado (2010 à 2016), o HTLV possui a prevalência mais baixa do que os outros agentes infecciosos. Segundo o Ministério da Saúde (2013) as áreas que possuem dados de mais de 5% de soropositividade para o HTLV são consideradas áreas de alta prevalência. Já as áreas que possuem dados de menos de 1% de soropositividade é de baixa prevalência. A região de Hokkaido no Japão possui uma das maiores prevalências de HTLV: 45%. A alta prevalência no Japão se deve ao fato de que as primeiras infecções pelo HTLV-1 foram descritas no país. Portanto, o vírus se espalhou rapidamente no Japão, inclusive por causa da grande população do país, fazendo com que tenha uma alta prevalência de infecção nessa área (GESSAIN, 2012).

No Brasil, a prevalência média de HTLV é de 4,3%. Não há estudos de prevalência em todos os estados brasileiros, o que torna difícil saber exatamente qual é a real prevalência do vírus no país ou ainda a participação de cada estado para que a taxa de prevalência nacional seja semelhante a alguns países da África. Estima-se que a soroprevalência média entre doadores brasileiros aptos à doação é cerca de 20 a 100 vezes maior do que no mesmo grupo nos Estados Unidos e Europa. Tratando-se de doadores de sangue, o Brasil possui prevalência de 48 casos positivos para HTLV-1/2 a cada 10 mil doadores (COSTA, 2011). Segundo Alcântara (2006) e Brasil (2013) em Manaus, a prevalência é de 0,08%; Recife e Rio de Janeiro com 0,33%, sendo que a prevalência em Florianópolis se compara com a de Blumenau e a do Rio de Janeiro é maior que Blumenau.

Em Santa Catarina, estudos realizados em Criciúma, observou-se uma prevalência de 0,036% no ano de 2002, 0,034% no ano de 2003 e 0,050% no ano de 2004, inferior à média nacional (OLIVEIRA et al., 2007). Segundo Alcântara (2006) e Brasil (2013) em Florianópolis a prevalência é de 0,08%. Na cidade de Maringá (Paraná), houve uma

prevalência de 0,04% de doadores soropositivos para HTLV tipos 1 e 2. Porém, nos testes confirmatórios a prevalência foi de 0%, excluindo o vírus HTLV (BORELLI et al., 2013). Ainda no estado do Paraná, cidade de Campo Mourão, foi realizado um estudo que revelou uma prevalência de 0,78% para o HTLV 1 e 2 (RAMOS; FERRAZ, 2008). Estes são os únicos estudos de prevalência na região Sul do Brasil. Pode-se dizer que os resultados são bem parecidos com os encontrados em Blumenau.

Em Salvador, estudos demonstraram prevalência de até 1,8%, sendo mais elevada em mulheres (2,0%) do que em homens (1,2%) (DOURADO, 2003). Em São Paulo a prevalência é de 0,30%. Em Minas Gerais, a soroprevalência de HTLV-1/2 é de 0,32% em estudo feito no ano de 1994, caindo para 82,7 casos em 100 mil doadores de sangue em 2013, o que é igual a uma prevalência de 0,083% (PROIETTI, 2005; RIBEIRO, 2010; CARNEIRO-PROIETTI, 2012; BRASIL, 2013). São dados de prevalência maiores que na cidade de Blumenau.

No Ceará, o estudo de prevalência revelou que 71,6% das amostras foram consideradas positivas e 16,6% amostras inconclusivas. O HTLV tipo 1 estava presente em 69,5% das amostras e o HTLV tipo 2 em 20,1% das amostras. Houve resultado de dupla infecção em 4,3% das amostras. Ainda segundo este estudo, a prevalência foi maior em homens tanto do HTLV tipo 1 quanto tipo 2 (GOMES; ELEUTÉRIO JUNIOR, 2011).

Segundo Brasil (2013), no contexto social, a infecção pelo HTLV-1 está associada a indicadores socioeconômicos e educacionais desfavoráveis, tanto em regiões endêmicas quanto em não endêmicas. Esse fato justifica a maior prevalência do HTLV nas regiões Norte e Nordeste do Brasil, sendo que essas são regiões com nível socioeconômico mais baixo, comparando com as regiões Sul e Sudeste.

O IDH (Índice de Desenvolvimento Humano) é um indicador que serve de comparação entre países e entre regiões dentro de um mesmo país, para medir o grau de desenvolvimento econômico e a qualidade de vida oferecida à população. O relatório anual de IDH é elaborado pelo Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD), órgão da ONU. O IDH varia de 0 a 1 (quanto mais próximo de 1, maior o desenvolvimento humano) (CHEDIEK et al., 2013).

O Brasil possui IDH de 0,755, considerado alto. Os estados da região Nordeste, Bahia e Ceará que são mencionados nesse estudo, possuem IDH de 0,660 e 0,682 respectivamente, considerados médios. O estado do Amazonas, na região Norte, possui IDH de 0,674. Já os estados da região Sul, Santa Catarina e Paraná, possuem o IDH de 0,774 e 0,749

respectivamente, considerados altos. O IDH dos estados da região Sudeste, Rio de Janeiro e São Paulo são respectivamente de 0,761 e 0,783, também considerados altos (CHEDIEK et al., 2013).

Quando comparamos o IDH desses estados, pode-se observar que as regiões Sul e Sudeste possuem um maior desenvolvimento socioeconômico do que as regiões Norte e Nordeste, em aspectos como educação, saúde, longevidade e outros que refletem a qualidade de vida da população. Por esse motivo, as regiões Norte e Nordeste possuem maior soroprevalência do HTLV, a população possui menor acesso à saúde, condições sanitárias precárias e principalmente menor acesso à informação, fazendo com que o número de pessoas portadoras do vírus seja alto.

A principal via de transmissão das doenças avaliadas neste estudo é a sanguínea, por esse motivo é a via de transmissão mais estudada. Apenas no ano de 1993, através da portaria 1376/93, os testes sorológicos para identificação das hepatites B e C, doença de Chagas, sífilis, Aids, dos anticorpos anti-HTLV I/II e anti-Hbc se tornaram obrigatórios em todos os candidatos à doação, sendo que o Brasil é considerado região endêmica para HTLV 1 e 2. Antes da determinação por lei dos testes de triagem sorológica serem realizados, o risco para o receptor de sangue era muito maior, uma vez que o perfil sorológico do doador era desconhecido. Muitas doenças infecciosas foram transmitidas através de transfusões sanguíneas.

A triagem sorológica dos doadores é considerada uma importante medida de prevenção e tem se mostrado eficiente. Os portadores assintomáticos do vírus são identificados e impedidos de doar sangue permanentemente, consequentemente impedindo a disseminação do vírus.. Segundo Brasil (2013), 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. Mesmo considerando que a prevalência de doadores HTLV positivos nos serviços de hemoterapia brasileiros vem diminuindo, as taxas permanecem muito superiores às descritas entre doadores nos EUA e Europa.

Considerando a prevalência variável de doadores positivos para HTLV-1/2 nos bancos de sangue das diferentes regiões brasileiras e o frequente relato de transfusão entre os pacientes portadores de MAH/PET no país, a triagem sorológica provavelmente tem prevenido a ocorrência de MAH/PET. Partindo-se do doador ou receptor identificados na triagem sorológica ou em estudos de hemovigilância, o aconselhamento e a informação aos

familiares e contatos vulneráveis à infecção são de fundamental importância na prevenção da disseminação secundária desses vírus por via sexual e vertical.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A soroprevalência do HTLV tipos 1 e 2 já foi identificada em todos os continentes do mundo, já o tipo 2 somente em algumas populações específicas. No Brasil a prevalência é alta, porém ainda há pouca ou quase nenhuma pesquisa da prevalência do vírus nas cidades brasileiras. O objetivo principal deste estudo foi quantificar a soroprevalência desse vírus nos doadores de sangue do Hemocentro Regional de Blumenau justamente porque não existem dados na cidade de Blumenau da prevalência do HTLV.

O HTLV é um vírus que infecta principalmente células T CD4+, conhecidas como linfócitos T que possuem grande importância para o sistema imune. O vírus causa doenças linfoproliferativas e neurológicas graves e, portanto possui grande importância na área saúde, principalmente os sorotipos 1 e 2. A principal forma de transmissão é através de transfusões de sangue, sendo que a triagem sorológica do doador é essencial para minimizar os riscos de transmissão do vírus.

Outras doenças de grande importância clínica foram avaliadas para comparação com os resultados do HTLV. Conclui-se com os resultados deste estudo que a soroprevalência do HTLV é mais baixa do que Hepatites B e C, HIV 1 e 2 e Sífilis. Comparando com a média de soroprevalência do HTLV do Brasil (4,3%), pode-se concluir que a soroprevalência da cidade de Blumenau é baixa, ficando próxima de 0% em todos os anos avaliados no estudo. As Hepatites B e C também tiveram soroprevalência próxima de 0% bem como o HIV 1 e 2. A Sífilis foi a patologia mais prevalente, sendo maior em homens do que em mulheres (Quadro 1).

A baixa soroprevalência dessas doenças nos doadores de sangue se deve principalmente à triagem sorológica que é realizada no hemocentro. A triagem está prevista em lei (158/16) e tem como objetivo identificar os indivíduos que são portadores de algum agente infeccioso que pode ser transmitido pelo sangue, evitando que o sangue desse indivíduo seja transfundido em um receptor. Essa medida evita com que esses agentes se espalhem entre as pessoas, diminuindo ao máximo o risco de contaminação e tornando o ato da transfusão o mais seguro possível.

Diferente das Hepatites B e C, HIV 1 e 2 e Sífilis, o HTLV é menos conhecido entre a população e até mesmo entre os profissionais da saúde. A maioria dos pacientes portadores do vírus é assintomático e não tem conhecimento que porta o vírus. O conhecimento sobre o

HTLV deve ser amplamente difundido, bem como suas formas de transmissão, já que são as mesmas dos outros agentes infecciosos avaliados neste estudo.

É de extrema importância conhecer o perfil sorológico de uma população. Quanto mais específico o estudo, mais fidedigno ele se torna. Mesmo os doadores de sangue da cidade de Blumenau possuindo baixa soroprevalência, tanto o HTLV quanto as outras doenças infecciosas devem ser conhecidas pela população. Assim, diminuiria ainda mais o número de pessoas infectadas e as pessoas teriam maior conhecimento sobre a transmissão, as doenças causadas pelos agentes infecciosos e as consequências para a população como um todo.

A triagem sorológica realizada no Hemocentro Regional de Blumenau é a principal forma de prevenção da transmissão através da via sanguínea. Porém, existem ainda a via de transmissão sexual, a perinatal e a vertical (transferência de linfócitos infectados da mãe para o neonato, principalmente através da amamentação). Uma vez que o doador infectado é detectado na triagem sorológica, o aconselhamento e a informação aos familiares e contatos vulneráveis à infecção são de fundamental importância na prevenção da disseminação secundária desses vírus por via sexual e vertical.

É necessário que sejam realizados mais estudos da soroprevalência do HTLV das populações das cidades brasileiras, tendo em vista que encontramos poucos trabalhos na literatura científica com esse tema. A região Sul é considerada área de baixa prevalência e é a área que possui menos estudos de soroprevalência de HTLV. Porém, o HTLV possui uma característica epidemiológica onde existem regiões de alta prevalência que coexistem com regiões vizinhas de baixa prevalência. Dessa forma, não é possível generalizar a soroprevalência do vírus em um país inteiro, por exemplo, levando em consideração que podem existir dados extremamente diferentes dentro de uma mesma região.

REFERÊNCIAS

ALCÂNTARA, L. C. et al. Brazilian HTLV type 2a strains from intravenous drug users (IDUs) appear to have originated from two sources: Brazilian Amerindians and European/North American IDUs. *AIDS Res Hum Retroviruses*, v. 19, p. 519-523, 2003.

ALCÂNTARA, L. C. et al. Tracing the origin of Brazilian HTLV-1 as determined by analysis of host and viral genes. *AIDS Res Hum Retroviruses*, v. 20, p. 780-782, 2006.

ARAÚJO, A. Q. C. et al. Tropical spastic paraparesis/HTLV-I-associated myelopathy in Brazil. *J. Acquir. Immune Defic. Syndrom. Human Retrovirol.*, vol.13, p. 7-33. 2014.

BANGHAM, C. R. HTLV-I infections, *J. Clin. Pathol.*, [S.I.], v. 53, p. 86-581, 2000.

BORELLI, Sueli Donizete et al. Taxa de descarte de sangue e prevalência de doenças infecciosas e contagiosas em doadores de sangue de cidades provincianas do estado do Paraná. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, Maringá, v. 35, n. 6, p.9-395, jan. 2013. Trimestral.

BRASIL (Estado). Constituição (2017). Portaria de Consolidação nº 5, de 28 de setembro de 2017. Consolidação das Normas Sobre As Ações e Os Serviços de Saúde do Sistema Único de Saúde. Brasília, DF, Disponível em: <bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0005_03_10_2017.html>. Acesso em: 05 jul. 2018.

BRASIL (Estado). Ministério da Saúde. Portaria nº 1.376, de 19 novembro de 1993. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília (DF), 02 dez. 1993. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/legis/portarias/1376-93.pdf>. Acesso em 23 de maio de 2016.

BRASIL (Estado). Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde (Org.). Guia do Manejo Clínico da Infecção pelo HTLV. Brasília: Departamento de Dst, Aids e Hepatites Virais, 2014. 80 p.

BRASIL (Estado). Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde (Org.). Guia do Manejo Clínico do Paciente com HTLV. Brasília: Departamento de Dst, Aids e Hepatites Virais, 2003. 52 p.

CALATTINI, S. et al. Discovery of a new human T-cell lymphotropic virus (HTLV-3) in Central Africa. *Retrovirology*. v. 2, p. 30, 2005.

CARNEIRO-PROIETTI, A. B. F. et al. Infecção e doença pelos vírus linfotrópicos humanos de células T (HTLV-I/II) no Brasil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, [S.I.], v. 35, p. 499-508, 2012.

CARRAZZONE, C. F. V. BRITO, A. M. GOMES, Y. M. Importancia da Avaliação sorológica pré-transfusional em Receptores de sangue. *Rev. Bras.Hematol. Hemoter.*, São José do Rio Preto, v. 26, n. 2, p. 93-98, 2004. Disponível a partir <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842004000200005&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 04 de junho de 2016. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-84842004000200005>.

CASTRO-COSTA, C. M. et al. Proposal for diagnostic criteria of tropical spastic paraparesis/HTLV-I associated myelopathy (TSP/HAM). *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, [S.I.], v. 22, p. 35-931, 2006.

CHEDIEK, Jorge et al. Atlas do Desenvolvimento Humano no Brasil. 2013. Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento. Disponível em: <<http://www.br.undp.org/content/brazil/pt/home/idh0/rankings/idhm-uf-2010.html>>. Acesso em: 02 maio 2018.

CHEN, J et al. 1995. HTLV type I isolated from a Pygmy in Cameroon is related to but 53 distinct from the known central African type. *AIDS Res Hum Retroviruses* 11: 1529- 1531.

COOPER, S. A. LOEFF, M. S. TAYLOR G. P. The neurology of HTLV-1 infection. *Pract Neurol.* v. 9, p. 16-26, 2009.

CODES, J. S et al. Detecção de doenças sexualmente transmissíveis em clínica de planejamento familiar da rede pública no Brasil. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 24, p. 101-106, 2002.

DOURADO, I. et al. HTLV-I in the general population of Salvador, Brazil: a city with African ethnic and sociodemographic characteristics. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, [S.I.], v. 34, p. 31-527, 2003.

GESSAIN, A. et al. HTLV-3/4 and simian foamy retroviruses in humans: discovery, epidemiology, cross-species transmission and molecular virology. *Virology*. v. 435, p. 99-187, 2013.

GESSAIN, A., CASSAR, O. Epidemiological aspects and world distribution of HTLV-1 infection. *Front Microbiol.*, v. 3, p. 388, 2012.

GESSAIN, A. et al. Antibodies to human T-lymphotropic virus type-I in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet*, v. 2, p. 407-410, 1985.

GOMES, Francisca Vânia Barreto Aguiar Ferreira; ELEUTÉRIO JUNIOR, José. HTLV II em doadores de sangue na Hemorrede do Ceará – HEMOCE. *Rev Associação Médica Brasileira*, Fortaleza, p.315-318, mar. 2011. Mensal.

GONÇALVES, D. U. et al. Epidemiology, treatment and prevention of human T-cells leukemia virus type 1 associated diseases. *Clin. Microbiol. Ver.*, [S.I.], v. 23, n. 3, p. 89-577, 2010.

GREEN, J. E. et al. Exocrinopathy resembling Sjogren's syndrome in HTLV-1 tax transgenic mice. *Nature*, v. 341, n. 6237, p. 4-72, 1989.

HLEELA, C. et al. The prevalence of human T-cell lymphotropic virus type 1 in the general population is unknown. *AIDS Rev.*, v.11, p. 14-2015, 2009.

LAURENTINO, R. V. et al. Molecular characterization of human T-cell lymphotropic virus coinfecting human immunodeficiency virus 1 infected patients in the Amazon region of Brazil. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, v. 100, p. 371-376, 2005.

LEE, T.H. CHAFETS, D. M. BUSCH, M. P. MURPHY, E. L. Quantitation of HTLV-I and II proviral load using real-time quantitative PCR with SYBR Green chemistry. *J. Clin. Virol.*, v. 4, p. 82-275, 2004.

LIU, H. F. et al. The three human T-lymphotropic virus type I subtypes arose geographically distinct simian reservoirs. *J. Gen. Virol.*, v. 77, p. 68-359, 1996.

MANEL, N. BATTINI, J.L., TAYLOR, N., SITBON, M. HTLV-1 tropism and envelope receptor. *Oncogene*, v. 24, n. 39, p. 25-6016, 2005.

MANNNS, A. et al. Human T- cell lymphotropic virus type I infection. *Lancet*, [S.I.], v. 353, p.1951-1958, 1999.

MURPHY, E. L. et al. HTLV associated myelopathy in a cohort of HTLV-I and HTLV-II infected blood donors. The REDS investigators. *Neurology*, [S.I.], v. 48, p. 20-315, 1997.

NAMEN-LOPES, M. S. PROIETTI, A. B. F. C. HTLV-1/2 transfusional e hemovigilância: a contribuição dos estudos de look-back. *Rev. Bras. Hematol. Hemoterap.*, [S.I.], v. 30, p.229-240, 2009.

OLIVEIRA, Lúcia Helena das Chagas de et al. Prevalência de soropositividade em doadores de sangue no centro de hematologia e hemoterapia de Criciúma - SC, no período de 2002 à 2004. *Arquivos Catarinenses de Medicina*, Criciúma, v. 36, n. 3, p.76-81, jan. 2007.

OSAME, M. et al. HTLV-I associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet*, v. 1, n. 8488, p. 2-1031, 1986.

PROIETTI, Anna Bárbara de Freitas Carneiro et al (Org.). *Cadernos Hemominas: HTLV*. 6. ed. Belo Horizonte: Fundação Hemominas, 2015. 652 p.

RAMOS, Vanderlei Ferreira; FERRAZ, Fabiana Nabarro. Perfil epidemiológico dos doadores de sangue do Hemonúcleo de Campo Mourão – PR no ano de 2008. *Revista Saúde e Biologia*, Campo Mourão, v. 5, n. 3, p.14-21, dez. 2008.

RIBEIRO, M. CATALAN-SOARES, B. PROIETTI, F. A. Aspectos epidemiológicos da infecção por HTLV-1 e HTLV-2. *Caderno Hemominas*, [S.I.], n. 15, p. 89-106, 2010.

ROMANELLI, Luiz Cláudio Ferreira; CARMELLI, Paulo; PROIETTI, Ana Barbara de Freitas Carneiro. O vírus linfotrópico de células T humanos tipo 1 (HTLV-1) quando suspeitar da infecção? *Rev Associação Médica Brasileira*, Belo Horizonte, v. 3, n. 56, p.340-347, 30 mar. 2010.

SANTOS, S. B. A. et al. Exacerbated inflammatory cellular immune response characteristics of HAM/TSP is observed in a large proportion of HTLV-I asymptomatic carriers. *BMC Infect Dis*, v.4, n.1, 2004.

SHIMOYAMA, M. Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukemia lymphoma. A report from the lymphoma study group. *Br. J. Hematol.*, [S.I.], v.79, p. 428-437, 1991.

SILVA, Fernanda Azevedo et al. Leucemia-linfoma de células T do adulto no Brasil: epidemiologia, tratamento e aspectos controversos. *Revista Brasileira de Cancerologia*, Rio de Janeiro, v. 4, n. 48, p.585-595, set. 2002.

SOUZA, M. G. et al. Co-infecção HIV evírus da hepatite B: prevalência e fatores de risco. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v. 37, p. 391-395, 2004.

VANDAMME, A.M. et al. African origin of human Tlymphotropic virus type 2 (HTLV-2) supported by a potential new HTLV-2d subtype in Congolese Bambuti Efe Pygmies. *J. Virol.*, v. 72, p. 4327-4340, 1998.

SOUZA, G. F. et al. Soroprevalência e perfil imunofenotípico de Células linfóides T em indivíduos soropositivos PARA O vírus linfotrópico de Células T humanas. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.*, São José do Rio Preto, v. 25, n. 1, p. 33-38, março de 2003. Disponível a partir <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842003000100006&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 04 de junho de 2016. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-84842003000100006>.

WOLFE, N. D. et al. Emergence of unique primate T-lymphotropic viruses among central African bushmeat hunters. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, v. 102, n. 22, p.9-7994. 2005.