

INFECÇÕES PARASITÁRIAS TRANSMITIDAS POR TRANSFUSÃO DE SANGUE

Qual o Risco nos Países Não Endémicos?

Branca Isabel PEREIRA, Cláudia NAZARETH, Lurdes MALCATA, Helena ALVES,
José Rafael FERNÁNDEZ, Celene Sargento, Saraiva da CUNHA

RESUMO

As infeções parasitárias potencialmente transmissíveis por transfusão sanguínea incluem a Malária, a Doença de Chagas, a Trypanossomiase Africana, a Leishmaniose, Toxoplasmose e Babesiose. Com exceção da Toxoplasmose e Leishmaniose, são doenças endémicas em países das regiões tropicais e sub-tropicais e, em países não-endémicos, os casos descritos correspondem a casos importados através dos viajantes ou imigrantes provenientes de áreas endémicas.

Os fenómenos associados à globalização, com um número crescente de viajantes e populações migrantes, aumentam o risco de exposição a estes agentes infecciosos, levantando o problema da sua transmissão por via transfusional.

Seguindo directivas do Conselho Europeu, as organizações de hemovigilância implementaram medidas de prevenção da transmissão deste tipo de infeções por transfusão. Sendo o risco de transmissão introduzido por um grupo específico de dadores, viajantes ou imigrantes provenientes de áreas endémicas, a principal estratégia de prevenção baseia-se na identificação destes dadores de risco através da realização de um questionário pré-dádiva.

A implementação de medidas adicionais, como a realização de testes de rastreio e a utilização de técnicas de inactivação de agentes patogénicos, quando disponíveis, permite não só diminuir o risco de transmissão, mas também diminuir o número de rejeições desnecessárias.

Neste artigo de revisão serão discutidas as estratégias implementadas em Portugal para diminuir o risco de transmissão das infeções parasitárias por via transfusional.

SUMMARY

TRANSFUSION-TRANSMITTED PROTOZOAL INFECTIONS

What is the risk in non-endemic countries?

Protozoal infections that are efficiently transmitted by blood transfusion include Malaria, Chagas Disease, African Trypanosomiasis, Leishmaniasis, Toxoplasmosis and Babesiosis. With exception of Toxoplasmosis and Leishmaniasis, these diseases are endemic in mainly tropical low income countries and, in non-endemic countries like Portugal, the reported cases are imported from these endemic areas by travelers or immigrants.

Globalization, with increasing travel and immigration poses the risk of exposition to these infectious agents and raises the issue of possible transmission by blood transfusion. According to recommendations of the Council of Europe, strategies to prevent the transmission of these infections by blood transfusion have been implemented. Given that the risk is introduced by a specific group of donors, travelers or immigrants from endemic areas, the main strategy to prevent this transmission depends on the identification of these groups of donors using questionnaires during the pre-donation procedures.

Additional measures, like serological testing and pathogen inactivation procedures, when available, contribute not only to reduce the risk of transmission but also to avoid unnecessary rejections.

B.I.P., C.N., L.M., H.A., S.C.:
Serviço de Doenças Infecciosas.
Hospitais da Universidade de
Coimbra. Coimbra. Portugal
J.R.F., C.S.: Serviço de Sangue e
Medicina Transfusional. Hospi-
tais da Universidade de Coimbra.
Coimbra. Portugal

In this article, the main strategies to prevent transfusion-transmitted protozoal infections adopted in Portugal will be discussed.

INTRODUÇÃO

A possibilidade de transmissão de infecções por transfusão sanguínea é reconhecida desde há vários anos.

Qualquer infecção por um agente que passe por uma fase sanguínea assintomática, tem o potencial de ser transmitido inadvertidamente por via transfusional.

Outras características necessárias incluem a capacidade de sobrevivência do agente infeccioso ao processamento e conservação dos produtos sanguíneos e a capacidade de causar doença significativa quando transmitidos por via sanguínea.

Factores dependentes não só do agente infeccioso mas também do receptor, como o seu estado imunitário, vão determinar a frequência e a gravidade das infecções transmitidas.

As infecções parasitárias que reúnem estas características incluem a Malária, a Doença de Chagas, a Trypanossomíase Africana, a Leishmaniose, Toxoplasmose e Babesiose.

Com excepção da Leishmaniose, que apresenta uma incidência significativa nos países da Bacia do Mediterrâneo, as restantes doenças são endémicas em países das regiões tropicais e sub-tropicais e os casos descritos entre nós correspondem a casos importados através de viajantes ou imigrantes provenientes de áreas endémicas.

Os fenómenos associados à globalização, com o aumento das viagens internacionais e dos movimentos migratórios de pessoas e animais, aumentam o risco de exposição a estes agentes infecciosos, levantando o problema da sua transmissão por via transfusional mesmo em países não endémicos.

Por estes motivos e seguindo directivas do Conselho Europeu¹, as organizações de hemovigilância europeias começaram a implementar medidas de prevenção da transmissão deste tipo de infecções por transfusão.

Sendo o risco de transmissão introduzido por um grupo específico de dadores, viajantes ou imigrantes provenientes de áreas endémicas, a principal estratégia de prevenção baseia-se na identificação destes dadores de risco através da realização de um questionário pré-dádiva. A implementação de medidas adicionais, como a realização de testes de rastreio e a utilização de técnicas de inactivação de agentes patogénicos, quando disponíveis, permite não só diminuir o risco de transmissão, mas também diminuir o número de rejeições desnecessárias.

O objectivo deste trabalho consiste na discussão das medidas implementadas em Portugal, e através de uma revisão dos dados epidemiológicos existentes sobre a seroprevalência destas infecções em dadores portugueses,

quando disponíveis, avaliar a necessidade de introdução de medidas adicionais para diminuir o risco de transmissão por transfusão.

Malária

A Malária continua a ser um dos principais problemas de Saúde Pública a nível mundial.

Segundo dados da OMS², cada ano surgem entre 300 a 500 milhões de novos casos, afectando principalmente as populações residentes nas regiões tropicais e sub-tropicais, onde é responsável por cerca de 850.000 mortes anuais. A infecção é causada por uma das cinco espécies de *Plasmodium* patogénicas para o ser humano (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* e *P. knowlesi*), transmitida ao ser humano pela picada do mosquito *Anopheles*.

Em casos raros, a infecção é adquirida através da inoculação directa de sangue infectado, por exposição accidental ou através da transfusão de sangue e componentes sanguíneos.

O primeiro caso de malária transmitida por transfusão foi descrito em 1911³.

Relativamente à incidência de malária transmitida por transfusão, esta é obviamente diferente entre países endémicos e não-endémicos.

A informação relativa aos países endémicos é escassa, no entanto, estima-se que, em alguns destes países, a incidência possa exceder os 50 casos por milhão de unidades de sangue transfundidas⁴.

Relativamente aos países não-endémicos, por exemplo nos EUA, a incidência estimada de malária transmitida por transfusão é inferior a 1 caso por milhão de unidades de sangue transfundidas⁵. Entre 1990 e 1999, 14 casos de malária transmitida por transfusão foram notificados nos EUA.

Na Europa, França é o país que apresenta maior número de dados disponíveis. Entre 1960 e 1989, cerca de 120 casos de malária transmitidos por transfusão foram reportados. Os últimos 3 casos descritos (1990, 1993 e 2002) foram fatais⁶.

Existem determinados factores inerentes ao próprio ciclo de vida do parasita e à sua relação com o hospedeiro humano que explicam porque é que esta infecção pode ser transmitida através da transfusão de sangue ou componentes sanguíneos^{7,8}:

- ✓ Durante o seu ciclo de vida no hospedeiro humano, o parasita passa por uma fase intra-eritrocitária, onde por reprodução assexuada são produzidos cerca de 36 merozoítos por cada eritrócito infectado, que são posteriormente libertados na corrente sanguínea para invadir novos

eritrócitos. Desta forma, qualquer componente sanguíneo contendo eritrócitos infectados pode ser o veículo transmissor da infecção.

- ✓ As espécies de *Plasmodium* podem sobreviver até 3 semanas no sangue congelado. Apesar da sua infecciosidade diminuir durante a conservação a 4°C, todas as formas parasitárias podem sobreviver pelo menos uma semana, existindo casos descritos de transmissão após 21 dias de conservação a 4°C.
- ✓ Estudos experimentais confirmam a elevada infecciosidade do *Plasmodium*, sabendo-se que bastam apenas 10 eritrócitos infectados para transmitir a infecção, o que por sua vez está muito abaixo do limite de detecção pelas técnicas de diagnóstico actualmente disponíveis, incluindo as de biologia molecular.
- ✓ Durante a infecção natural transmitida pelo mosquito são desencadeados determinados mecanismos de resposta imune capazes de controlar níveis baixos de parasitemia, que não são activados nos casos de inoculação directa como na transfusão sanguínea, o que pode justificar a elevada infecciosidade de um inóculo tão pequeno.
- ✓ A infecção pelo *Plasmodium* tem a particularidade de ser capaz de induzir uma imunidade parcial nos indivíduos sujeitos a uma exposição frequente e repetida ao parasita. Estes indivíduos podem ser portadores de parasitémias baixas sem desenvolverem sintomas associados à doença. Esta imunidade natural é mais rapidamente adquirida nos primeiros anos de vida e é cumulativa, mas parcial e sempre dependente da exposição ao parasita.
- ✓ A eliminação das formas parasitárias circulantes nos indivíduos parcialmente imunes sem história de re-exposição é variável, mas geralmente ocorre passados 2 anos nos casos de infecção pelo *Plasmodium falciparum* e 3 anos nos casos de infecção pelo *Plasmodium ovale* e *vivax*. O *Plasmodium malariae* pode persistir durante décadas.

Tendo em conta estes factores e reconhecido o risco de transmissão da malária por transfusão sanguínea, as organizações de hemovigilância consideram como grupos de risco para este tipo de transmissão^{9,10}:

1. Indivíduos que viveram, numa zona onde a malária é endémica, durante os primeiros 5 anos de vida.
Estes têm maior probabilidade de ter desenvolvido uma imunidade parcial que os torna portadores assintomáticos da infecção.
2. Indivíduos que nasceram e residem numa zona

não endémica para a malária e que viajaram para uma zona endémica nos últimos 6 meses.

Nos casos de infecção aguda pelo *Plasmodium*, esta geralmente manifesta-se até aos 6 meses.

3. Indivíduos com história de malária ou doença febril não diagnosticada após uma visita a uma zona endémica.

A identificação destes grupos de risco através da realização de uma entrevista médica e de um questionário pré-dádiva é uma das principais estratégias para prevenir o risco de transmissão da malária por transfusão.

No entanto, apesar de ser uma medida simples, não invasiva e de baixo custo, é uma estratégia falível uma vez que é dependente da informação fornecida pelo dador. Por outro lado, a aplicação deste método isoladamente poderia levar à rejeição desnecessária de um elevado número de dadores.

Numa tentativa de minimizar estes aspectos, foram implementadas medidas adicionais como a utilização de testes laboratoriais de rastreio da infecção – testes imunológicos ou testes de biologia molecular - nos dadores de risco identificados pelo questionário.

Na maioria dos países não endémicos, os testes de rastreio laboratorial da malária não são utilizados de forma universal, mas apenas nos dadores de risco identificados na entrevista pré-dádiva.

Em Portugal e de acordo com o Decreto-lei 267/2007¹⁰ (Quadro I), considera-se que os dadores que nasceram ou residiram durante os primeiros cinco anos de vida numa zona endémica podem ser aceites para dádiva de sangue após 3 anos desde a última visita à zona endémica, desde que assintomáticos durante esse período. O período de suspensão pode ser reduzido para 4 meses desde que seja efectuado um teste de rastreio da infecção e que este seja negativo.

Para os viajantes para zonas endémicas, recomenda-se a suspensão temporária durante 6 meses após o regresso da zona endémica, a menos que o teste de rastreio seja negativo.

Nos indivíduos com história de síndrome febril durante o período de 6 meses após a visita à zona endémica, devem decorrer 3 anos após o desaparecimento dos sintomas para que possam ser novamente aceites. Este período poderá ser mais uma vez reduzido para 4 meses se o teste de rastreio for negativo.

Nos indivíduos com história de malária no passado, recomenda-se a suspensão temporária durante 3 anos após o tratamento da doença ou ausência de sintomas. Estes só são posteriormente aceites se o teste imunológico ou de detecção do genoma molecular do *Plasmodium* for negativo.

Algumas questões se colocam sobre qual o teste de diagnóstico mais adequado para o rastreio de dadores de

Quadro I - Critérios de suspensão temporária de dadores de sangue com risco de exposição ao Paludismo¹⁰

Indivíduos que viveram numa zona com paludismo durante os cinco primeiros anos de vida.	Três anos após o regresso da última visita a uma zona endémica, desde que assintomático; o período de suspensão pode ser reduzido para quatro meses se o teste imunológico ou do genoma molecular a cada dádiva for negativo.
Indivíduos com antecedentes de paludismo.	Suspensão da dádiva de sangue durante três anos após cessação do tratamento e ausência de sintomas. Aceite posteriormente apenas se o teste imunológico ou do genoma molecular for negativo.
Visitantes assintomáticos de zonas endémicas.	Suspensão durante seis meses depois de abandonar a zona endémica, a menos que o teste imunológico ou do genoma molecular seja negativo.
Indivíduos com antecedentes de afecção febril não diagnosticada durante uma visita a uma zona endémica ou seis meses após essa visita.	Três anos depois do desaparecimento dos sintomas; o período de suspensão pode ser reduzido para quatro meses se o teste imunológico ou do genoma molecular for negativo.

sangue.

De facto, a maioria dos testes de diagnóstico disponíveis foram desenvolvidos e testados num contexto clínico de doença onde a probabilidade pré-teste é elevada, pelo que a sua aplicação como teste de rastreio nos dadores de sangue pode ser problemática. Por outro lado, a sensibilidade dos testes utilizados no rastreio de dadores é um factor extremamente importante pois foi determinado que um inóculo tão pequeno como 10 parasitas por unidade de glóbulos vermelhos é suficiente para transmitir a infecção. Se considerarmos uma unidade de glóbulos vermelhos de 250 mL, então uma sensibilidade de 0.00004 parasitas por microlitro seria considerado como o limiar de detecção de uma unidade potencialmente infectada⁸.

Os métodos de detecção directa por microscopia óptica ou detecção de antigénios do *Plasmodium* apresentam uma sensibilidade baixa que limita a sua utilidade neste contexto.

As técnicas de biologia molecular baseadas na detecção de ácidos nucleicos por PCR apresentam uma elevada sensibilidade e especificidade no diagnóstico da doença. No entanto, mesmo as técnicas mais sensíveis podem não ser capazes de detectar os indivíduos portadores assintomáticos, que apresentam parasitemias baixas e transitórias. Um estudo efectuado em Espanha¹¹, avaliando uma técnica de PCR específica para a detecção de *P. falciparum* em dadores de risco (imigrantes provenientes de áreas endémicas), revelou uma sensibilidade entre 0.004 e 0.04 parasitas por microlitro, o que demonstra que apesar do desenvolvimento de técnicas cada vez mais sensíveis, pode haver falhas na detecção de pequenos inóculos infecciosos¹². Esta limitação, aliada ao seu elevado custo e às exigências técnicas e de pessoal especializado, tem condicionado a sua utilização no rastreio de dadores.

Os métodos indirectos baseados na detecção de anticorpos contra o *Plasmodium* continuam a ser, até à data,

os testes mais adequados no rastreio de dadores.

Os anticorpos contra as espécies de *Plasmodium* são virtualmente produzidos em todos os indivíduos expostos, entre 1 a 14 dias após a infecção inicial, e são detectáveis durante meses a anos após a infecção parasitária. Um teste de anticorpos positivo poderá ser indicativo de uma infecção aguda ou passada ou de um caso de imunidade parcial. Se isto constitui uma limitação à sua utilização no diagnóstico da infecção aguda, é uma vantagem na identificação dos indivíduos com exposição prévia ao parasita que podem transmitir a infecção por transfusão. Isto é particularmente verdade para os indivíduos com imunidade parcial, que poderão ser apenas identificados pela presença de anticorpos anti-*Plasmodium*.

Apesar disso, os testes baseados na detecção de anticorpos apresentam a limitação de poder ser negativos no período de janela, na fase inicial da doença, em que os anticorpos ainda não foram produzidos.

Por fim, é importante realçar que a utilidade de qualquer teste de rastreio baseado na detecção de anticorpos depende da prevalência dos anticorpos na população geral. Em áreas endémicas, onde a proporção de indivíduos com anticorpos para o *Plasmodium* pode chegar aos 80-90%, a utilização deste método de rastreio iria excluir um elevado número de dadores. Nas zonas de baixa endemicidade, a prevalência dos anticorpos anti-*Plasmodium* é baixa, não se colocando este problema⁸.

As técnicas actualmente disponíveis incluem testes de Imunofluorescência (IFAT) e ensaios imunoenzimáticos (ELISA). As técnicas de ELISA apresentam algumas vantagens: são automatizadas, permitem analisar um maior número de amostras num espaço de tempo mais curto e os resultados são objectivos, não dependentes do observador.

Em Portugal, as recomendações actuais da Sociedade Portuguesa de Imunohemoterapia¹³, referem apenas os testes imunológicos como testes a serem utilizados em

dadores de risco identificados pelo questionário, não referindo os testes de biologia molecular.

Em Portugal, um estudo efectuado no Serviço de Sangue e Medicina Transfusional dos Hospitais da Universidade de Coimbra¹⁴, entre 9 de Maio de 2008 e 15 de Agosto de 2009, identificou 718 dadores de risco (de acordo com os critérios propostos pelo Decreto-lei 267/2007) entre 25.871 dadores, aos quais foi realizada a pesquisa de anticorpos anti – *Plasmodium* pelo teste imunoenzimático Malária EIA Test (Newmarket Laboratories Ltd). Destes, 120 dadores tiveram um teste reactivo, representando 0.46% dos dadores inscritos nesse período. As amostras reactivas pelo teste imunoenzimático foram enviadas para o Centro Nacional de Microbiologia, no Instituto Carlos III, de Madrid, para estudo por técnicas de PCR.

Até à data nenhum dos métodos disponíveis reúne os critérios adequados à sua utilização universal no rastreio de dadores. O desenvolvimento de técnicas de PCR mais sensíveis ou uma combinação de testes de detecção de anticorpos e antigénios do *Plasmodium* parecem ser perspectivas que no futuro poderão contornar algumas das limitações actualmente existentes. Por fim, coloca-se a questão: mesmo que um teste de rastreio para a malária, sensível e específico, se torne disponível haverá realmente indicação para efectuar o rastreio universal desta infecção nos dadores de sangue?

Desde a introdução das medidas baseadas no rastreio dirigido aos dadores de risco identificados pelo questionário e aplicação dos critérios de exclusão de dadores, que o número de casos notificados de malária transmitida por transfusão foi muito baixo⁹, permitindo inferir que as medidas actualmente existentes parecem ser eficazes na prevenção da transmissão da malária por transfusão.

Doença de Chagas

A Tripanossomose Americana ou Doença de Chagas é uma doença endémica nos países da América Central e do Sul, onde cerca de 18 a 20 milhões de pessoas estão cronicamente infectadas, segundo estimativas da OMS¹⁵. É causada pelo parasita *Trypanossoma cruzi* que é transmitido ao ser humano por insectos da família Ruduviidae, género Triatoma.

Para além da transmissão vectorial, a infecção também pode ser transmitida por via placentária ou através da amamentação, por transfusão de sangue ou transplante de órgãos ou por contaminação laboratorial acidental¹⁶. Nos últimos anos, surtos de doença de Chagas aguda transmitida por via oral têm sido descritos no Brasil¹⁷.

A transfusão de sangue é considerada a 2ª via de transmissão mais frequente e a principal via em países industrializados de baixa endemicidade para a Doença de Chagas, principalmente aqueles que recebem fluxos migratórios significativos de pessoas provenientes dos países da América Latina.

A possibilidade de transmissão do *Trypanossoma cruzi* por transfusão de sangue foi levantada pela primeira vez em 1936 por Mazza, na Argentina¹⁸, mas os primeiros casos de Doença de Chagas associada a transfusão sanguínea foram descritos em 1952 no Brasil. Desde então, vários casos foram reportados e no final dos anos 70, estimava-se que cerca de 10,000 novos casos/ano de infecção ocorriam por via transfusional¹⁹.

A instituição de programas de erradicação do vector e de controlo da transmissão por via transfusional, como a Iniciativa do Cone Sul desenvolvida pela Organização de Saúde Pan-Americana, tem permitido diminuir a incidência da infecção nestes países e diminuir o risco de transmissão da doença por transfusão²⁰. Nos países onde a Doença de Chagas é endémica, é realizado o rastreio de anticorpos contra o *T. cruzi* a todos os dadores de sangue. A seroprevalência da infecção em dadores varia entre 0.3% (Nicarágua) e 15% (Bolívia)²¹.

Em países não endémicos, a real incidência da infecção pelo *T. cruzi* adquirida por transfusão sanguínea é difícil de determinar, mas parece haver uma subnotificação dos casos de transmissão, ou porque a infecção passa despercebida ou porque o *T. cruzi* não foi identificado como o agente etiológico responsável.

Nos EUA e Canadá estão documentados sete casos de transmissão da Doença de Chagas por transfusão e cinco casos após transplante, segundo dados da American Association of Blood Bank (AABB)²².

Em Espanha, foram descritos pelo menos 3 casos de Chagas transfusional^{23,24}.

A possibilidade de transmissão da Doença de Chagas por transfusão depende de vários factores, como a presença de parasitemia no momento da dádiva, o volume de sangue transfundido, o estado imunológico do dador e a seroprevalência da infecção pelo *T. cruzi* nos dadores de sangue.

O *T. cruzi* permanece viável até 18 dias a 4°C ou até 250 dias à temperatura ambiente, sendo que todos os componentes sanguíneos (concentrado de eritrócitos, plasma fresco congelado, plaquetas, etc) podem ser infecciosos.

A história natural da Doença de Chagas é caracterizada por uma fase aguda com parasitemias elevadas, que se pode manifestar clinicamente por uma síndrome febril com linfadenopatia e hepatoesplenomegalia. Na grande maioria dos casos, esta fase é auto-limitada pelo desenvolvimento de uma resposta imune capaz de controlar a parasitemia, sem no entanto erradicar o parasita – os doentes entram numa fase latente, por tempo indeterminado, geralmente assintomática. Cerca de um terço destes doentes infectados cronicamente irá desenvolver manifestações tardias da doença, com envolvimento cardíaco, neurológico ou do sistema digestivo²⁵.

Nas fases latente e tardia da doença, a parasitemia é

baixa e transitória e a infecção poderá apenas ser detectada por testes serológicos. São estes portadores crónicos assintomáticos os principais indivíduos de risco para a transmissão por via transfusional e as principais medidas de prevenção passam pela sua identificação.

As estratégias actualmente disponíveis para a prevenção da transmissão da Doença de Chagas por via transfusional incluem^{26,27}:

1. Entrevista pessoal e questionário pré-dádiva: que visa detectar o risco de infecção através da identificação dos dadores de risco, nomeadamente indivíduos que tenham nascido e vivido por mais de um ano numa área endémica, filhos de mães nascidas ou residentes em áreas endémicas, indivíduos que tenham recebido transfusão de sangue num país endémico ou indivíduos que tenham conhecimento da infecção pelo *T. cruzi*.
2. Realização de testes de rastreio: existem diversos testes serológicos disponíveis, que são utilizados em larga escala na América Latina, baseados na detecção de anticorpos por técnicas de Hema-glutinação Indirecta (IHA), Imunofluorescência Indirecta (IFA) ou técnicas imunoenzimáticas (ELISA). Apesar de serem técnicas sensíveis, os antigénios do *Trypanossoma cruzi* são partilhados por outros parasitas, como a *Leishmania* ou outras espécies de *Trypanossoma*, podendo existir reacções cruzadas que originam resultados falsos positivos.
Para evitar este problema, as autoridades de saúde dos países onde esta doença é endémica, recomendam a confirmação de um resultado positivo, com um segundo teste laboratorial mais específico. Os métodos geralmente utilizados como testes confirmatórios incluem o Western Blot, utilizando antigénios de tripomastigotas altamente purificados e a técnica de Radioimuno-precipitação (RIPA).
3. Utilização de métodos de inactivação dos agentes patogénicos: o tratamento das unidades de sangue

com Violeta de Genciana (250mg/L) inactiva os parasitas sem destruição celular, no entanto a sua potencial toxicidade pode limitar o seu uso. Novas substâncias surgiram e outras estão em estudo, no entanto apesar da intensa investigação nesta área não existe ainda um agente eficaz na eliminação de agentes intra-eritrocitários, sem efeitos secundários significativos. A eficácia da leucodepleção na eliminação do *T. cruzi* através dos filtros de leucócitos é questionável.

Na legislação portuguesa, de acordo com o Decreto Lei nº 267/2007¹⁰, a prevenção da transmissão baseia-se no questionário e na suspensão definitiva de dadores que tenham história conhecida de infecção pelo *T. cruzi* (Quadro II). No entanto, não há qualquer referência aos indivíduos de risco que tenham vivido em áreas endémicas, sejam filhos de mães oriundas de áreas endémicas ou tenham recebido transfusões sanguíneas ou transplantes de órgãos nesses países. Não existe também qualquer indicação formal para a realização de testes de rastreio da infecção pelo *Trypanossoma cruzi*. Parece importante salientar que a Doença de Chagas é uma infecção crónica que tem a particularidade de cursar com uma fase latente e assintomática relativamente longa, pelo que muitos indivíduos podem não estar cientes do seu estado de portador crónico, se não forem efectuados testes laboratoriais específicos de detecção da infecção. Tendo ainda em conta o elevado número de imigrantes provenientes de áreas endémicas em Portugal, levanta-se a questão sobre a necessidade de introdução de uma nova estratégia de prevenção da transmissão por transfusão.

Um estudo efectuado entre Julho de 2008 e Março de 2009, com o objectivo de determinar a seroprevalência da infecção por *T. cruzi* na população de dadores de sangue do Centro Regional de sangue do Porto – Instituto Português do Sangue (CRSP-IPS)²⁸, encontrou 433 entre 59.597 (0.7%) dadores de risco, dos quais 298 (69%) eram naturais de áreas endémicas (sendo o Brasil e Venezuela os países mais frequentes), 6 (1%) eram filhos de mães oriundas de áreas endémicas, 70 (16%) residiram e 59 (14%) viajaram

Quadro II - Doenças infecciosas que constituem critério de suspensão definitiva de dadores de sangue

Doenças infecciosas	Hepatite B, excepto indivíduos com HBsAg negativo, que se demonstrou serem imunes
	Hepatite C
	VIH-1/2
	HTLV I/II
	Babesiose
	Kala-azar (leishmaniose visceral)
	Tripanossomose por <i>T. cruzi</i> (doença de Chagas)

para áreas endémicas durante mais de um mês. Em todos estes doadores foi pesquisada a presença de anticorpos contra o *T. cruzi* utilizando o teste ELISA *T. cruzi* ORTHO®, e em todos o resultado foi negativo.

Os autores deste estudo concluíram que, perante estes resultados não há justificação para a implementação de uma estratégia de triagem laboratorial, no entanto mais estudos deste género deverão ser efectuados de forma a monitorizar a evolução da situação. Sugere-se ainda que o risco de infecção por *T. cruzi* nos doadores deve ser melhor caracterizado durante a realização do inquérito pré-dádiva, onde devem ser incluídas informações não só relativamente ao país de origem, mas também o local dentro do país, se se trata de uma zona rural ou urbana, tipo de habitação, país e local de origem da progenitora e história de transfusão ou transplante de órgãos em países endémicos.

Em Espanha, dado o elevado número de imigrantes provenientes de países da América de Sul, foi implementada uma estratégia semelhante à utilizada para a Malária, com a realização de testes serológicos para detectar os anticorpos contra o *T. cruzi* nos indivíduos de risco detectados pelo questionário²⁹. Estudos epidemiológicos efectuados nos doadores de sangue determinaram uma prevalência da infecção por *T. cruzi* entre 0.6-0.8%.

Nos EUA, foi aprovado em 2007 pela FDA um teste ELISA para detecção de anticorpos para o *Trypanosoma cruzi* nos doadores de sangue³⁰. Estudos preliminares efectuados antes da aprovação deste teste revelaram uma seroprevalência da infecção pelo *Trypanosoma cruzi* entre 0.02 e 0.04% nos doadores de sangue, dependendo das regiões geográficas. As autoridades de hemovigilância recomendam (não sendo no entanto obrigatório) a realização deste teste em todos os doadores de sangue e a suspensão definitiva dos doadores cujo rastreio é repetidamente positivo.

Outros países com a França e Canadá também fazem o rastreio serológico nos doadores de risco com suspensão definitiva dos doadores positivos.

Tripanossomiase Africana

A Tripanossomiase Africana, também conhecida por “doença do sono” é causada pelo parasita *Trypanosoma brucei*, que apresenta duas sub-espécies: o *Trypanosoma brucei rhodesiense* (responsável pela forma aguda da Tripanossomiase Africana, existente em países da África Oriental como Uganda, Quênia e norte Moçambique) e o *Trypanosoma brucei gambiense* (responsável pela forma crónica da doença, endémica em países da África Ocidental, principalmente Angola e Congo). Ambos são transmitidos aos seres humanos por moscas tsé-tsé (género *Glossina*) infectadas e este vector apenas se encontra em países da África Sub-Sahariana, onde esta doença tem sofrido uma re-emergência nos últimos anos. Dados da OMS

de 2005³¹, indicam que a transmissão da infecção ocorre em níveis epidémicos (> 500 casos novos/ano) em países como Angola, Sudão, República Democrática do Congo e Uganda. Para além da transmissão vectorial, considerada a principal via, a transmissão também pode ocorrer por via sanguínea, via sexual e congénita. Os casos de transmissão por via transfusional descritos são pontuais, no entanto é de referir um caso português publicado em 2004³², relatando um caso de doença por *Trypanosoma brucei gambiense* numa mulher portuguesa, cuja investigação epidemiológica identificou o companheiro como portador assintomático da infecção e o filho de 19 meses com o diagnóstico da fase tardia da doença, comprovando a possibilidade de transmissão deste parasita por via sanguínea.

Leishmaniose

A Leishmaniose é também considerada um grave problema de Saúde Pública, afectando cerca de 12 milhões de pessoas, principalmente nos países tropicais e sub-tropicais de África, Médio Oriente, Sub-continentes Indiano e América do Sul. Na Europa, a região da Bacia do Mediterrâneo é também considerada uma área endémica para a Leishmaniose visceral.

É transmitida primariamente ao humano pelos mosquitos da sub-família *Phlebotominae*, no entanto, o aumento da incidência nos doentes com infecção por VIH/SIDA e os surtos de Leishmaniose entre toxicódependentes de drogas endovenosas, veio demonstrar que a infecção pode ser transmitida eficazmente pelo sangue³³. Após a operação Tempestade no Deserto, no início dos anos 90, vários casos de infecção por *Leishmania* foram documentados nos produtos sanguíneos dos soldados provenientes do Iraque³⁴.

Em Portugal, a existência de história conhecida de Leishmaniose visceral é um critério de suspensão definitiva de doadores de dádivas homólogas (Quadro II). No entanto, se considerarmos a incidência desta infecção em Portugal, a possibilidade de existirem portadores assintomáticos como reservatórios humanos da doença e a potencial gravidade dos casos de doença em doentes imunodeprimidos ou recém-nascidos, talvez se devam considerar medidas adicionais para prevenir a transmissão desta infecção por transfusão. No entanto, a custo/efectividade da utilização de testes serológicos para o rastreio dos doadores é difícil de determinar dada a dificuldade em estabelecer a real incidência de casos de Leishmaniose transmitidos por transfusão entre nós.

Babesiose

A Babesiose, causada pelo parasita *Babesia microti*, é uma doença transmitida pela carraça do género *Ixodes* e é principalmente observada na América do Norte.

Pode causar complicações graves como anemia hemolítica, trombocitopenia e mesmo morte, principalmente

quando é transmitida a indivíduos imunodeprimidos ou esplenectomizados.

Sendo um parasita que infecta os glóbulos vermelhos, pode ser transmitido por transfusão de sangue. Existem poucos casos de Babesiose transmitida por transfusão, a maioria nos EUA.

No entanto, pensa-se que possa ser um problema subestimado e que o número de casos seja subnotificado³⁴. Não existem testes serológicos aprovados para utilização no rastreio de dadores sanguíneos, e mais uma vez sendo um parasita intra-eritrocitário obrigatório, a leucodepleção é ineficaz com método de inactivação deste agente patogénico.

Toxoplasmose

O *Toxoplasma gondii* pode ser transmitido ao ser humano por via oral, por ingestão de comida contaminada com oocistos, contaminação directa de feridas cutâneas ou por via congénita. A transmissão através da transfusão de sangue ou transplante de órgãos também é possível. O risco de transmissão por via transfusional é apesar de tudo baixo e o rastreio serológico universal dos dadores não parece ser uma estratégia viável, uma vez que a alta prevalência da infecção levaria à rejeição de um elevado número de hemocomponentes. Sugere-se, no entanto, que no caso de receptores imunodeprimidos ou em mulheres grávidas sejam efectuados testes serológicos e que sejam administrados apenas componentes com serologias para *Toxoplasma gondii* negativas³⁵.

CONCLUSÃO

Apesar do risco de transmissão de infecções por transfusão de sangue ou componentes ser actualmente baixo, este depende da implementação de estratégias de prevenção como a selecção dos dadores, a realização de testes laboratoriais de rastreio e a utilização de técnicas de inactivação dos agentes patogénicos.

Sendo na sua maioria parasitas intra-eritrocitários, a leucodepleção não é eficaz nestes casos. Outros métodos de inactivação têm sido testados no entanto a sua utilização tem sido limitada pela possível toxicidade associada. O desenvolvimento de métodos de inactivação de agentes intra-eritrocitários eficazes e seguros (já disponíveis para utilização no plasma e concentrados de plaquetas), iria tornar desnecessária a utilização de testes de rastreio serológicos para cada um dos agentes referidos, diminuindo os custos e aumentando a segurança das unidades administradas. Outras alternativas incluem a utilização de *microarrays*, um tipo de nanotecnologia já em fase de testes, para a detecção simultânea de dezenas ou até centenas de agentes infecciosos.

No entanto, independentemente das medidas imple-

mentadas este risco não é estático, uma vez que novos agentes potencialmente transmissíveis através do sangue continuam a emergir, e os que já existem podem assumir padrões geográficos de transmissão diferentes, principalmente se tivermos em conta o fenómeno crescente da globalização e das alterações climáticas.

Daí que a instituição de redes de hemovigilância e de medidas concertadas de prevenção seja fundamental para garantir a qualidade e segurança do fornecimento do sangue e componentes sanguíneos.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

REFERÊNCIAS

1. Screening for infectious markers. In: Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components. 10th ed. Strasbourg: Council of Europe Publishing 2004; 209-216
2. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO): World Malaria Report 2008; 9
3. WOLLSEY G: Transfusion for pernicious anemia: two cases. Ann Surg 1911;53:132-5
4. BRUCE-CHWATT LJ: Transfusion malaria revisited. Trop Dis Bull 1982;79:827-40
5. MUNGAI M, TEGTMEIER G, CHAMBERLAND M, PARISE M: Transfusion-transmitted Malaria in the United States from 1963 through 1999. N Engl J Med 2001;344:1973-78
6. BRUNEEL F, THELLIER M, ELOY O, et al: Transfusion-transmitted malaria. Intensive Care Med 2004;30:1851-2
7. GARRAUD O: Mechanisms of transfusion-linked parasite infection. Transfus Clin Biol 2006;13:290-97
8. SEED CR, KITCHEN A, DAVIS T: The current status and potential role of laboratory testing to prevent transfusion-transmitted malaria. Transfus Med Rev 2005;19:229-240
9. REESINK HW, ENGELFREIT CP: International Forum: Are current measures to prevent transfusion-associated protozoal infections sufficient? Vox Sang 2004;47:125-38
10. MINISTÉRIO DA SAÚDE: Decreto-Lei nº 267/2007 de 24 de Julho de 2007
11. BENITO A, RUBIO JM: Usefulness of seminested polymerase chain reaction for screening blood donors at risk for malaria in Spain (letter). Emerg Infect Dis 2001;7:1068
12. HÄNSCHEID T, VALADAS E, GROBUSCH MP: Polymerase Chain Reaction for screening blood donors at risk for Malaria: safe and useful? (letter) Emerg Infect Dis 2001;8:872
13. Critérios de selecção de dadores. Sociedade Portuguesa de Imunohemoterapia. Disponível em www.apih.eu
14. FERNÁNDEZ R. Epidemiologia dos anticorpos antipaludismo em dadores de sangue – efeitos no âmbito do decreto-lei 267/2007. ABQ 2009 (suplemento);40:21-24
15. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO): Chagas Disease – TDR strategic direction, February 2002
16. PRATA A: Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease. Lancet Infect Dis 2001;1:92-100
17. DIAS JP, BASTOS C, ARAÚJO E, et al: Acute Chagas disease

- outbreak associated with oral transmission. Rev Soc Bras Med Trop 2008;41(3):296-300
18. MAZZA S, MONTANA A, BENITEZ C, JANZY ES: Transmisión de *Schizotrypanum cruzi* al niño por leche de la madre con enfermedad de Chagas. Publ MEPR 1936;28:41-46
19. MORAES-SOUZA H, BORDIN JO: Strategies for prevention of transfusion-associated Chagas disease. Transfus Med Rev 1996;3:161-70
20. ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE (OPS) - Iniciativa del Cono Sur: VI Reunión Intergubernamental para la eliminación de *Triatoma infestans* y la interrupción de la tripanosomiasis americana por transfusión. Documento OPS/HPC/HTC 98/102, 1997
21. PINTO DIAS JC. Enfermedad de Chagas: epidemiología y control. Enfermedades emergentes 2005; 7(1):11-18
22. AMERICAN ASSOCIATION OF BLOOD BANK (AABB). Association bulletin 2206. Disponível em www.aabb.org
23. PÉREZ DE PEDRO I, MARTIN RICO P, SANTAMARIA S, et al: Caso clínico de Chagas transfusional. Emf Emerg 2008; 10 (supl 1):14-18
24. FLORES-CHÁVEZ M, FÉRNANDEZ B, PUENTE S, et al: Transfusional Chagas disease: parasitological and serological monitoring of an infected recipient and blood donor. CID 2008; 46:e44-47
25. RASSI AJR, RASSI A, MARIN-NETO JA: Chagas disease. Lancet. 2010 Apr 17;375:1388-402
26. GARRAUD O, ANDREU G, ELGHOZZI MH, LAPERCHE S, LEFRERE JJ. Measures to prevent transfusion-associated protozoal infections in non-endemic countries. Travel Med Infect Dis 2007;5:110-12
27. WENDEL S: Transfusion-transmitted American and African trypanosomiasis: neglected or reality? ISBT Science Series 2006;1:140-51
28. QUEIRÓS L, NETO S, LEAL J, et al: Estudo epidemiológico da Doença de Chagas em doadores de sangue. AB0 Rev Med Transf 2010; 41: 29-34
29. MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO ESPAÑOL (MSC): Enfermedad de Chagas y donación de sangre, Julho 2009;41
30. CENTERS FOR DISEASE CONTROL (CDC): Blood donor screening for Chagas disease – United States 2006-2007. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2007;56:141-3
31. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, COMITÉ REGIONAL AFRICANO: Controlo da tripanossomíase humana africana, estratégia para a região africana. 2005. AFR/RC55/11.
32. ROCHA G, MARTINS A, GAMA G, BRABDÃO F, ATOUGUIA J. Possible cases of sexual and congenital transmission of sleeping sickness. Lancet 2004; 17: 363(9404):179-256
33. MORALES MA, CHICHARRO C, ARES M, et al. Molecular tracking of infections by *Leishmania infantum*. Trans R Soc Trop Med Hyg 2001;95:104-7
34. BIHL F, CASTELLI D, MARINCOLA F, DODD RY, BRANDER C: Transfusion-transmitted infections. J Transl Med 2007;5:25-27
35. AMORIM L. Toxoplasmose e transfusão de sangue. Rev Bras Hematol Hemoter. 2008;30(4):259-265

