

A COINFECÇÃO SÍFILIS/HIV E SUA IMPORTÂNCIA NO RASTREAMENTO SOROLÓGICO EM BANCOS DE SANGUE

SYPHILIS/HIV COINFECTION AND ITS IMPORTANCE IN SEROLOGICAL SCREENING IN BLOOD BANKS

Andressa Teresinha Boni Ribeiro¹, Laura Vicedo Jacociunas¹

RESUMO

Entre as principais doenças transmissíveis por transfusão estão a AIDS e a sífilis. O período de janela imunológica representa risco de transmissão dessas patologias, principalmente em bancos de sangue. Assim, a triagem deve ser capaz de identificar doadores com essas doenças. O presente estudo buscou apresentar uma revisão referente à coinfeção sífilis/HIV e sua importância no rastreamento em bancos de sangue. Foram revisadas as bases de dados PubMed, SciELO e LILACS dados da Organização Mundial de Saúde, e trabalhos para leitura complementar. Os resultados demonstraram que a sífilis é um indicador para comportamentos sexuais de risco associados à transmissão do HIV. A importância da triagem em bancos de sangue e da análise da coinfeção sífilis/HIV tem sido demonstrada em diversos estudos. As duas doenças compartilham a mesma rota de transmissão e o período de janela imunológica da sífilis predispõe para o HIV, sendo que diversos fatores predis põem para a coinfeção, tais como o cancro da sífilis, que aumenta o número de células receptoras ao HIV, e de receptores expressos por essas células e a excreção de RNA do HIV-1 no sêmen. Grupos de alta prevalência desempenham papel relevante por possuírem risco aumentado durante o período de janela imunológica. Ensaio mais sensíveis têm sido utilizados para sífilis nos EUA e na Europa; assim, a triagem também pode auxiliar na exclusão de doadores que estão em grupos de alta prevalência para a infecção pelo HIV.

Palavras-chave: *Coinfecção; sífilis; HIV; doadores de sangue; janela imunológica; soroprevalência*

ABSTRACT

Among the diseases transmitted by blood transfusion are AIDS and syphilis. The immunological window represents a risk of transmission of these diseases, especially in blood banks. Therefore, screening must be able to identify donors with these diseases. The aim of this study was to present a review related to syphilis/HIV coinfection and its importance in blood bank screening. Were reviewed the databases PubMed, SciELO, and LILACS, World Health Organization data, and supplementary studies. Our results showed that syphilis is an indicator of high-sexual risk behavior associated with HIV transmission. The importance of serological screening in blood banks and of the analysis of syphilis/HIV coinfection has been demonstrated in several studies. Both diseases share the same transmission route and the immunological window of syphilis predisposes to HIV. Additionally, different predisposing factors to coinfection, such as syphilis lesions, which increase the number of receptor cells to HIV and of receptors expressed by these cells and leading to increased excretion of HIV-1 RNA in semen. High prevalence groups play an important role because they have increased risk during the immunological window. More sensitive assays for syphilis have been used in the USA and Europe, and screening can also assist in the exclusion of donors who belong to groups with high prevalence of HIV infection.

Keywords: *Co-infection; syphilis; HIV; blood donors; immunological window; seroprevalence*

Clin Biomed Res. 2016;36(2):101-109

¹ Curso de Biomedicina, Centro Universitário Metodista (IPA). Porto Alegre, RS, Brasil.

Autor correspondente:

Laura Vicedo Jacociunas
laura.jacociunas@metodistadosul.edu.br
Centro Universitário Metodista - IPA
Rua Cel. Joaquim Pedro Salgado, 80
90240-060, Porto Alegre, RS, Brasil.

As doenças sexualmente transmissíveis (DSTs) atingem um alto percentual da população sexualmente ativa e por diversas vezes ocorrem de forma silenciosa, fator este que contribui para a sua disseminação, estando assim entre um dos maiores problemas de saúde pública no Brasil e no mundo¹. Boa parte dessas doenças, além de serem transmitidas via sexual, devido ao contato com mucosas, são também transmitidas pelo sangue e hemoderivados, o que desperta uma das maiores preocupações relacionadas ao processo de transfusão sanguínea: a segurança transfusional, uma vez que existe a possibilidade da transmissão de determinadas patologias durante esse processo. Entre as principais doenças transmissíveis por transfusão estão a síndrome da imunodeficiência adquirida (*acquired immunodeficiency syndrome*, AIDS) e a sífilis, além das hepatites virais. Para que o contágio ocorra, é necessário que o agente patogênico esteja circulante no sangue do doador durante a doação sem que possa ser identificado, o que acontece em um período denominado de janela imunológica^{2,3}.

O processo saúde-doença é constante alvo de reflexões e investigações epidemiológicas ao longo dos anos, no sentido da busca de modelos explicativos integradores. Apesar de o tempo de evolução e as manifestações específicas poderem variar de indivíduo para indivíduo, as características gerais da história natural de muitas doenças bem estabelecidas permitem a definição de medidas de intervenção preventivas^{1,4}. Uma infecção por transfusão sanguínea somente ocorre se o doador possuir o agente circulante em seu sangue, os testes de triagem não o detectarem e o receptor for suscetível e receba o componente infectado, todos estes constituindo fatores relevantes na busca de medidas preventivas⁵. Assim, o doador também deve preencher um perfil, apresentando bom estado de saúde, de forma que a doação de hemocomponentes não os cause prejuízo a fim de garantir, tanto a sua segurança, quanto a do receptor⁶.

Tanto a sífilis quanto o HIV apresentam distribuição universal e podem ser transmitidas por transfusão sanguínea. Sabe-se, ainda, que o período entre o momento do contágio e o início da detecção de anticorpos, ou seja, a janela imunológica, representa um período de risco de transmissão dessas patologias, principalmente em bancos de sangue³. Assim, o presente estudo buscou apresentar uma revisão referente à coinfeção sífilis/HIV e sua importância no rastreamento sorológico em bancos de sangue. Para tal, foram revisadas as bases de dados PubMed (*National Library of Medicine*), SciELO (*Scientific Electronic Library Online*), LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde),

além de dados da Organização Mundial da Saúde (OMS). Outros trabalhos que constavam na lista de referências dos artigos encontrados foram utilizados como leitura suplementar. Os termos utilizados para a busca foram: “sífilis”, “HIV”, “banco de sangue”, “coinfeção”, “rastreamento sorológico”, “janela imunológica”, bem como a combinação entre eles nos idiomas português e inglês.

AIDS

A AIDS, causada pelo HIV, pode ser transmitida pela via parenteral, por transmissão vertical ou através do contato sexual. O vírus diferencia-se em dois tipos: o HIV-1 e o HIV-2. O HIV-1 possui maior patogenicidade e também maior prevalência no mundo. O HIV-2 é endêmico na Ásia e na África^{7,8}. Devido aos seus envelopes glicoproteicos gp120 e gp41, o vírus invade as células humanas através de ligação aos linfócitos T CD4+ e aos receptores de quimiocinas específicas, como a CXCR4 dos linfócitos T e a CCR5 dos macrófagos. Após a ligação aos receptores, ocorre a fusão da membrana do HIV com a membrana da célula infectada^{8,9}. Com a fusão, o capsídeo é inserido dentro da célula do hospedeiro juntamente com o material genético do vírus e enzimas para sua replicação. Então, pela ação da transcriptase reversa, o DNA viral (dupla hélice) do HIV é produzido a partir do seu RNA. Pela ação da integrase, o DNA é clivado e anexado ao DNA do hospedeiro. Ocorre a transcrição do RNA mensageiro a partir desse DNA para a posterior produção de proteínas virais. O RNA e as proteínas são liberados como um vírion que infecta novas células^{9,10}. As células que foram infectadas morrem durante esse processo, causando imunodeficiência¹¹. Após o contágio, ocorre viremia plasmática, que posteriormente tende a cair com a disseminação do vírus pelos órgãos linfoides. Inicia-se, então, uma fase de latência clínica, com constante perda de linfócitos CD4+. O paciente desenvolve imunodeficiência grave sendo acometido por infecções oportunistas, podendo cursar com neoplasias e, em alguns casos, com demência^{7,9,12}.

Segundo dados da OMS, em 2013 estimou-se que aproximadamente 35 milhões de pessoas viviam com AIDS, sendo cerca de 31,8 milhões de adultos (16 milhões dos quais eram mulheres) e 3,2 milhões de crianças menores de 15 anos. Foram relatados 2,1 milhões de novos casos da doença no mundo todo, e foram registrados cerca de 1,5 milhão de óbitos. Só na América Latina, foram registrados 1,6 milhão de casos, 94.000 casos incidentes, 47.000 óbitos e prevalência de 0,4% entre adultos de 15 a 49 anos no ano de 2013¹³. No Brasil, o Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais do Ministério da Saúde estimou que cerca de 734 mil pessoas viviam com HIV/AIDS

no ano de 2014, correspondendo a uma prevalência de 0,4%. Ainda segundo estimativas do Ministério da Saúde, em 2013 o Rio Grande do Sul foi o estado que apresentou as maiores taxas de detecção de AIDS, com 41,3 casos a cada 100.000 habitantes, e Porto Alegre foi a capital brasileira com maior número de casos, apresentando 96,2 casos a cada 100.000 habitantes, o que corresponde a mais que o dobro da taxa do Rio Grande do Sul e quase cinco vezes a taxa nacional¹⁴.

Sífilis

A sífilis é causada por uma espiroqueta, o *Treponema pallidum*, e pode ser transmitida por meio de contato sexual, sangue contaminado ou transmissão vertical. Constitui um problema de saúde pública, apesar do tratamento acessível com penicilina benzatina¹⁵. O *T. pallidum* possui alta capacidade invasiva a mucosas, devido à presença de adesinas em sua superfície, tais como TP0155, TP0480, TP0751 e TP0136, que permitem a sua ligação à fibronectina das células do hospedeiro, levando à invasão tecidual e sua rápida disseminação pelo organismo. Além de sua alta virulência, o perfil de citocinas que levam a uma tolerância do sistema imune materno ao feto e ao seu desenvolvimento durante a gestação impedem a destruição da espiroqueta¹⁶. A infecção gera lesões granulomatosas e o *Treponema* invade outros tecidos, escapando do sistema imune e gerando novas lesões¹⁷. É uma doença crônica e sua evolução ocorre com alternância de períodos de atividade (sífilis primária, secundária e terciária) e períodos de latência (sífilis latente)¹⁵. O primeiro estágio da sífilis inicia-se com o desenvolvimento de um cancro primário no local da inoculação. Apesar da eficácia da resposta imune na cura do cancro primário, esta não consegue impedir a disseminação do patógeno pelo organismo, provavelmente devido a variações antigênicas das proteínas treponêmicas membranares TprK, as quais possibilitam que o *T. pallidum* escape à resposta imunitária inicial e que ocorra o desenvolvimento de lesões maculopapulares de pele e lesões nas mucosas que caracterizam a fase secundária da sífilis. É sugerido que a seleção de variantes de TprK ocorra em face da resposta imunológica adquirida, sendo responsável pela persistência do patógeno e pelo desenvolvimento das fases posteriores da doença¹⁸.

Segundo relatório oficial da OMS, a incidência mundial de sífilis em adultos entre 15 e 49 anos no ano de 2005 foi de cerca de 10,6 milhões de casos, sendo 2,39 milhões destes no continente americano. A estimativa de prevalência de sífilis em adultos para o mesmo ano foi de 36 milhões de casos, sendo 5,75 milhões na América¹⁹. No ano de 2008, foram

estimados cerca de 10,6 milhões de novos casos²⁰. Em 2012, as taxas de sífilis em mulheres variaram de 0,1-70,7 casos por 100.000 mulheres e as taxas de sífilis em homens variaram de 0,3-94,4 casos por 100.000 homens²¹.

Entretanto, ainda segundo a OMS, a análise epidemiológica e interpretação das taxas de sífilis têm sido dificultadas devido ao fato de que os dados de sífilis ainda não estão sendo coletados devidamente em nível global e também devido aos diferentes parâmetros utilizados entre os países. Muitos desses parâmetros têm combinado casos de sífilis primária e secundária com sífilis latente, sendo que os casos de sífilis sintomática (primária e secundária) são os indicadores mais confiáveis de transmissão recente, e casos de sífilis assintomática são muito úteis para estimar a prevalência em populações específicas, tais como mulheres grávidas, profissionais do sexo, homens que fazem sexo com homens (HSH) e triagem em banco de sangue²¹. Esses indicadores são avaliados em doadores de sangue, como forma de triagem do doador e medida preventiva ao receptor, aumentando a segurança transfusional³.

Banco de Sangue

Os primeiros bancos de sangue brasileiros foram criados na década de 40. Entretanto, diversos problemas ocorriam: os serviços de sangue não eram fiscalizados, muitos doadores eram remunerados, formando um mercado lucrativo, e testes sorológicos para detecção de doenças transmitidas pelo sangue não eram realizados. Com o advento da AIDS na década de 80 e a descoberta de uma possível transmissão enteral, houve pressão da sociedade civil e de instituições como a Associação Brasileira Interdisciplinar de AIDS, o Comitê Pacto de Sangue e o Tribunal Henfil para que o controle do sangue melhorasse no Brasil²². Com o passar dos anos e a evolução dos serviços de hematologia e hemoterapia no Brasil, a legislação foi sofrendo alterações, e novas normas foram sendo estabelecidas. Atualmente, a Portaria nº 158/16 rege as normas que visam garantir a segurança das transfusões, tornando obrigatória a realização de testes laboratoriais de triagem de alta sensibilidade para detecção de: hepatite B; hepatite C; AIDS, por (I) detecção de anticorpo contra o HIV (incluindo pesquisa de HIV 1 e 2) ou detecção combinada do anticorpo contra o HIV + antígeno p24 do HIV, (II) detecção de ácido nucléico do vírus HIV; doença de Chagas; sífilis, por teste de detecção de anticorpo anti-treponêmico ou não treponêmico; vírus T-linfotrófico humano (*human T-lymphotrophic virus HTLV*) I/II; e malária (regiões endêmicas). Caso um desses testes apresente resultado positivo, deve ser repetido em duplicata. Se os resultados da duplicata

forem ambos negativos, a bolsa de sangue pode ser encaminhada para doação. Se um dos resultados for positivo, a bolsa de sangue deve ser descartada e o doador deve ser chamado e orientado a buscar um serviço de saúde²³.

Apesar da triagem sorológica realizada no sangue para transfusão, ainda existem possíveis riscos. Portadores crônicos assintomáticos podem apresentar testes de sorologia negativos; além disso, cepas mutantes e erros técnicos durante a análise laboratorial também podem alterar o resultado, e o período de janela imunológica em que o portador ainda não desenvolveu anticorpos contra o antígeno em níveis detectáveis pode gerar um resultado falso negativo. A doação voluntária, o levantamento de doadores selecionados, a verificação de critérios físicos e da história do doador e o voto de autoexclusão auxiliam a melhorar a segurança das transfusões²⁴.

A legislação brasileira estabelece que antes da triagem clínica o candidato deve receber material informativo sobre as condições da doação, sobre infecções transmissíveis por transfusão (ITTs), com o objetivo de mostrar a importância de suas respostas na triagem clínica e os riscos de transmissão de infecções pelo sangue. O interrogatório da triagem clínica é sigiloso e orientado de forma a excluir candidatos em situações ou comportamentos de risco²³.

Conforme dados da OMS, anualmente são recolhidas mais de 92 milhões de unidades de sangue em todo o mundo e destas, cerca de 1,6 milhão são descartadas devido à presença de positividade para marcadores sorológicos de ITTs, incluindo AIDS, sífilis, vírus da hepatite C (VHC) e vírus da hepatite B (VHB). Programas eficazes de triagem devem ser capazes de identificar e adiar doações que ocorram durante o período de janela imunológica, as quais representam a maior ameaça para a segurança do sangue. A sífilis é uma DST comum e um importante indicador para comportamentos sexuais de risco associados à transmissão do HIV. Comportamentos sexuais de alto risco incluem ter múltiplos parceiros, receber ou pagar em dinheiro ou em drogas por sexo, incluindo profissionais do sexo e seus clientes, HSH e mulheres que fazem sexo com HSH. HSH representam a maior subpopulação infectada pelo HIV em países desenvolvidos e, portanto, muitos outros países têm estabelecido o adiamento permanente da doação de homens que relataram, na triagem clínica, já ter feito sexo anal ou oral com outro homem. Esse adiamento tem sido criticado como sendo discriminatório, tendo sido submetido a avaliações em alguns países. Estudos utilizando modelagem matemática preveem que a redução do intervalo de exclusão de HSH para 1 ou 5 anos pode

reduzir o risco de uma doação infectada pelo HIV, mas não zerá-lo, com poucos ganhos em termos de doações adicionais²⁵.

Coinfecção Sífilis/HIV

A sífilis primária está entre as principais responsáveis pelo desenvolvimento de doença ulcerativa genital (DUG). Segundo a OMS, a DUG é o cofator de infecções sexualmente transmissíveis (ISTs) mais importante para a coinfecção com AIDS, pois aumenta a probabilidade da transmissão do HIV em até centenas de vezes em relações sexuais desprotegidas²¹. A base do cancro da sífilis primária é rica em linfócitos T e macrófagos, que são os alvos primários do HIV, causando assim o aumento da quantidade de células receptoras ao vírus. Além disso, o *T. pallidum* também causa o aumento do número de receptores expressos por essas células. Outro aspecto importante é o fato de pacientes com úlceras genitais apresentarem aumento da excreção de RNA do HIV-1 no sêmen^{11,26}. A expressão do receptor CCR5 dos monócitos é aumentada devido à lipoproteína NTp47 do *T. pallidum*. Como esse receptor é utilizado pelo HIV-1 para invadir e se replicar no interior dos macrófagos, isso aumenta a replicação do HIV-1 nas células infectadas. Além deste, há outros mecanismos envolvendo lipoproteínas treponêmicas. No início da infecção, a sífilis, assim como a AIDS, também tem um efeito sobre a imunidade celular e humoral, que pode ser transitório ou não. Assim, as duas doenças geram efeitos negativos sinérgicos, com graves consequências para o paciente²⁶.

De acordo com pesquisa realizada entre agosto de 2009 e outubro de 2011 em uma clínica de jovens no Hospital Central de Maputo, Moçambique, foram acompanhados 1.380 jovens, predominantemente do sexo feminino (76,8%); a prevalência global de infecção pelo HIV no momento da triagem foi de 5,1%, sendo mais prevalente em mulheres (5,8%) do que nos homens (3,1%), sendo que 14 soroconversões ocorreram ao longo do estudo. Dos 1.378 participantes, cinco (0,36%) tiveram teste positivo para sífilis (três do sexo feminino, dois do sexo masculino). Um indivíduo infectado com sífilis foi coinfectado com HIV, dois com VHB, e um com HIV e VHB. Na África Subsaariana, as mulheres enfrentam um maior risco de aquisição do HIV e são infectadas em idades mais precoces, o que ocorre devido às desigualdades de gênero que levam a relações desiguais de poder e ao acesso desigual à educação e a oportunidades econômicas, além de fatores biológicos. Da mesma forma, a sífilis também está em evidência, por ser uma importante causa de morbidade e mortalidade, especialmente em mulheres grávidas e crianças²⁷. Um estudo realizado

com 323 HSH em Agadir e 346 em Marraquexe, no Marrocos, observou prevalência de 5,6% para HIV em Agadir e 2,8% em Marraquexe; para sífilis, a prevalência foi de 7,0% em Agadir e 10,8% em Marrakesh. Entre os HSH que testaram positivo para HIV, 31,6% em Agadir e 56,4% em Marrakesh estavam coinfectados com sífilis. A maioria relatou realizar a venda de sexo, manter relações sexuais também com mulheres e ter menos que 25 anos²⁸. Nos EUA, um estudo sobre o efeito da sífilis na aquisição do HIV entre 2.499 HSH e mulheres transgêneras constatou 129 infecções incidentes de HIV e estimou uma incidência de HIV de 8,0 casos por 100 pessoas/ano com sífilis incidente, resultando em uma taxa de risco de 2,6%. A prevalência de sífilis observada nesse estudo foi de 13,3%²⁹. Em uma pesquisa realizada entre 2005 e 2013 na região de Mallorca na Espanha, 34,3% de todos os 323 casos diagnosticados de sífilis foram registrados em HSH, e 74,5% desses pacientes apresentaram coinfeção por HIV³⁰.

RESULTADOS

A Coinfeção Sífilis/HIV em Banco de Sangue

Muitos estudos realizados têm demonstrado a importância da triagem da sífilis em bancos de sangue, sendo esta a patologia mais prevalente nos testes de banco de sangue, de acordo com um estudo realizado por Bedoya et al.²⁴. O estudo avaliou a soroprevalência de marcadores de infecção em doadores de sangue em um banco de sangue de Medellín na Colômbia, onde a sífilis apresentou uma prevalência de 1,2%, seguida por tripanossomíase (1,0%), VHC (0,6%), HIV (0,5%) e VHB (0,2%). Foram utilizados testes de detecção de anticorpos IgM e IgG contra *T. pallidum* para triagem de sífilis e FTA-abs como confirmatório e de anticorpos contra HIV-1 e HIV-2 para triagem dessa infecção e Western blot como confirmatório. O número de casos de sífilis entre os doadores foi maior do que o das demais infecções nos testes de triagem, entretanto a diferença aumentou nos testes confirmatórios. Dos 65.535 doadores analisados, 643 apresentaram resultado positivo para sífilis na triagem sorológica e 247 para HIV. Houve ainda positividade para doença de Chagas, VHC e VHB. Nos testes confirmatórios, 308 apresentaram resultado positivo para sífilis e 27 para HIV., sendo que foram encontradas na triagem quatro coinfeções de sífilis/HIV e um caso destes também pelos testes confirmatórios²⁴.

Em Moçambique, 750 doadores de sangue de Hospital de Tete participaram de uma pesquisa em 2009, sendo 679 não deferidos na triagem laboratorial. Destes, 58 (8,5%) apresentaram sorologia positiva

para anti-HIV e 8 (1,2%) nos testes de reagina para o *T. pallidum*. Dois doadores apresentaram coinfeção por sífilis e HIV. A prevalência de infecções foi maior entre doadores de reposição (22,4%) do que entre voluntários (15,2%)³¹. Estudo realizado por Tessema, et al., que avaliaram 6.361 doadores de sangue durante um período de 5 anos em um Hospital Universitário de Gondar, na Etiópia, mostrou que 607 (9,5%) apresentaram provas positivas para pelo menos um patógeno e 50 (0,8%) tiveram infecções múltiplas, sendo a coinfeção mais comumente encontrada a de sífilis/HIV, com 19 (38%) casos, seguida por HIV/VHB, com 17 (34%). A soroprevalência global encontrada para HIV, VHB, VHC e sífilis foi de 3,8%, 4,7%, 0,7% e 1,3%, respectivamente, sendo a de sífilis/HIV equivalente a 0,3%. Foi observada uma soropositividade significativamente maior para HIV entre os doadores de sangue do sexo feminino, doadores de primeira vez, donas de casa, comerciantes, soldados, motoristas, trabalhadores da construção civil e nas faixas etárias de 26-35 e 36-45 anos³².

Em um estudo que analisou 66.311 doações entre 2005 e 2010 em um centro de transfusão multifuncional na China Ocidental, 1.769 (2,67%) unidades do sangue doado apresentaram evidência sorológica de infecção por pelo menos um agente patogênico e 44 (0,07%) mostraram evidências de infecções múltiplas. A soroprevalência de infecções por HIV foi de 203 (0,31%) e por sífilis foi de 464 (0,70%). Entre as principais coinfeções, foram observadas 15 infecções simultâneas por HIV e sífilis, 14 por VHB e sífilis e oito por VHC e sífilis. Foi observada uma associação entre a diminuição da prevalência e o aumento da frequência de doações de sangue³³.

Noubiap et al. avaliaram 543 registros de doadores de sangue entre dezembro de 2011 e maio de 2012, no banco de sangue do Hospital Regional Edéa, em Camarões. Verificou-se que as taxas de sífilis e de HIV foram de 5,7% e 4,1%, respectivamente. De todos os doadores, 21,2% apresentaram sorologia positiva para pelo menos um patógeno, e foram observados 26 casos de coinfeção, sendo 3 (11,5%) por sífilis/HIV (0,55% do total analisado). Doadores de reposição da família também foram significativamente mais infectados pelo HIV e pela sífilis (5,4% HIV positivo e 7,4% sífilis positivo)³⁴. Na região de Xi'an na China, foram avaliadas amostras coletadas de 2006 até 2010 em banco de sangue, totalizando 159.902 doadores, sendo detectada coinfeção em apenas quatro doadores dentre 55 (0,03%) HIV positivos e 575 (0,36%) sífilis positivos. A baixa correlação sífilis/HIV foi relacionada aos rigorosos critérios de exclusão e, principalmente, à exclusão de certas populações com alta prevalência de DSTs³⁵.

Queiroz et al., que avaliaram 106.203 doadores de primeira doação no Hemocentro de Recife da Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (HEMOPE) no período de 1998 a 2003, encontraram sorologia positiva para HIV em 217 (0,204%) doações e para sífilis em 3.470 (3,27%). Dentre estas, 24 (0,023%) apresentaram coinfeção por sífilis/HIV. Foi observado no estudo que doadores com coinfeção apresentaram risco aumentado para infecção pelo HIV e que doadores de baixo nível de escolaridade (ensino fundamental) e de menor idade (18-28 e 29-39 anos) também apresentaram maior positividade nos testes. Nesse estudo, a reatividade foi maior entre doadores voluntários. Para testagem, foram utilizados os testes *venereal disease research laboratory* (VDRL) e anti-HIV, sendo que os resultados para HIV foram confirmados por imunofluorescência indireta e Western Blot³⁶. Em um estudo que avaliou 180.477 doadores de sangue no Indraprastha Apollo Hospital de Nova Deli na Índia de 2005 a 2013, foi observada uma soroprevalência global de 440 doadores (0,24%) para HIV e de 421 doadores (0,23%) para sífilis. Foram observados 13 casos (0,007%) de coinfeção por sífilis/HIV. O risco de reatividade foi três vezes maior em doadores do sexo masculino do que em doadores do sexo feminino e o risco de positividade foi 2,1 vezes maior em doadores de reposição do que em doadores voluntários³⁷. Kane et al. avaliaram 798.761 doadores de sangue dos sistemas de coleta de sangue dos EUA de 2011 a 2012. Do total de doadores, 436 (0,055%) testaram positivo para sífilis, o que equivale a uma soroprevalência global de 54,6 por 100.000 doadores. A positividade para HIV foi relacionada à positividade para sífilis (*odds ratio* 16,6; intervalo de confiança de 95% 4,5-60,5). A prevalência foi significativamente maior no sexo masculino do que no sexo feminino, doadores de primeira vez apresentaram maior reatividade nos testes e a faixa etária mais acometida foi de 20-29 anos³⁸.

Drago et al. avaliaram 419.740 doadores na região de Ligúria, na Itália, de 2009 a 2013 e encontraram soropositividade para sífilis em 132 doadores (0,0314%), para HIV em 21 doadores (0,005%) e, entre estes, um caso de coinfeção sífilis/HIV foi confirmado (0,0002%). A prevalência foi maior entre doadores do sexo masculino, na faixa etária de 40-49 anos e com ensino médio completo e nível educacional desconhecido³⁹. Os dados de todos esses estudos estão demonstrados resumidamente na Tabela 1.

DISCUSSÃO

Embora diferentes valores tenham sido encontrados em diversos países, a coinfeção sífilis/HIV é uma das principais coinfeções encontradas em doadores de sangue e em grupos de alta prevalência de DSTs, os quais em sua maioria tendem a ser excluídos durante a triagem clínica.

A resposta humoral para sífilis engloba duas classes de anticorpos: uma direcionada contra o componente cardiolipina do treponema e a outra diretamente contra o treponema. Já na infecção pelo HIV pode ocorrer o decréscimo da ativação de células B devido à infecção dos macrófagos ou dos linfócitos CD4+ ou pela expansão policlonal das imunoglobulinas (Ig) devido à ativação de células B secundárias gerada pela redução do efeito de supressão das células CD8+, o que pode gerar confusão no diagnóstico de sífilis em pacientes coinfectados²⁶. Por esse motivo, falsos negativos, falsos positivos e soropositividade prolongada têm sido relatados na coinfeção por sífilis/HIV⁴⁰.

Uma baixa contagem de células CD4+ e/ou a falta de terapia antirretroviral (ART) podem estar associadas a um aumento do risco de falhas sorológicas entre pacientes coinfectados por sífilis/HIV⁴¹. Em pacientes coinfectados com o HIV, cursos sorológicos atípicos têm sido relatados. Além disso, pode ocorrer uma negatificação sorológica mais lenta do teste VDRL

Tabela 1: Estudo comparativo da prevalência de sífilis e HIV entre doadores de sangue em diferentes regiões do mundo.

Estudo	País	Local	Período	HIV (%)	Sífilis (%)	Sífilis/HIV (%)
Bedoya et al. ²⁴	Colômbia	Medellín	2007-2010	0,38	0,98	0,006
Stokx et al. ³¹	Moçambique	Tete	2009	7,73	1,07	0,26
Tessema et al. ³²	Etiópia	Gondar	2003-2007	3,8	1,3	0,3
Song et al. ³³	China	China Ocidental	2005-2010	0,31	0,70	0,023
Noubiap et al. ³⁴	Camarões	Edéa	2011-2012	4,1	5,7	0,55
Chen et al. ³⁵	China	Xi'an	2006-2010	0,03	0,36	0,003
Queiroz et al. ³⁶	Brasil	Recife	1998-2003	0,204	3,27	0,023
Makroo et al. ³⁷	Índia	Nova Deli	2005-2013	0,24	0,23	0,007
Kane et al. ³⁸	EUA	EUA	2011-2012	-	0,055	-
Drago et al. ³⁹	Itália	Ligúria	2009-2013	0,005	0,031	0,0002

em indivíduos coinfectados pelo HIV. Em um estudo que analisou dados de pacientes com sífilis atendidos no hospital universitário de Zurique e no City Hospital Triemli, na Suíça, de janeiro de 1999 e dezembro de 2008, foi encontrada uma alta taxa de coinfeção por sífilis/HIV. Dos 264 pacientes incluídos na pesquisa, 92% eram homens, 42% eram HIV positivo, e 13% foram considerados reinfectados por sífilis. Nesse estudo, observou-se também que 38 de 90 pacientes coinfectados que apresentaram sintomas de sífilis primária apresentaram um resultado negativo no teste VDRL e, em 37 desses pacientes, o teste treponêmico IgM inicialmente positivo declinou após a terapia, provando que o resultado do VDRL foi falso negativo. Assim, a coinfeção por HIV pode ter um impacto durante a sífilis primária e o VDRL não deve ser recomendado como teste de triagem devido à falta de sensibilidade⁴².

Entretanto, uma mudança nos paradigmas de testagem está ocorrendo nos últimos anos: nos EUA, o paradigma está se direcionando ao uso de imunoenaios enzimáticos sensíveis e específicos de EIAs (*Enzyme Immunoassays*) e ensaios de quimioluminescência para a triagem de sífilis⁴³, e na Europa os testes treponêmicos AIA (*AIDS Initial Assess –ment*) ou *Treponema pallidum particle agglutination assay* (TPPA) estão sendo recomendados como testes de triagem individuais por serem mais sensíveis⁴⁰.

Além disso, a transmissão de ITTs durante o período de janela imunológica ainda é uma ameaça para a segurança das transfusões. Pessoas que doam sangue regularmente geralmente apresentam perfil de baixo risco de infecção porque já foram selecionadas diversas vezes. A seleção rigorosa de doadores de sangue, procurando-se dar preferência à obtenção de doadores voluntários, e a análise exaustiva do sangue de doadores utilizando-se métodos altamente recomendados são necessárias para garantir a segurança do sangue para o destinatário³². A infecção não detectada no período de janela imunológica, quando anticorpos ainda não são detectados no sangue pela triagem sorológica, pode levar à morte devido a uma transfusão positiva. A redução na soroprevalência exige uma educação efetiva dos doadores e um programa de seleção de alta qualidade⁴⁴. Grupos de alta prevalência de ITTs, tais como HSH, usuários de drogas injetáveis, profissionais do sexo e detentos, desempenham papel relevante por possuírem risco aumentado durante o período de janela imunológica antes da detecção sorológica⁴⁵. A população de HSH constitui o grupo com maior risco para incidência e prevalência de infecção pelo HIV, sendo que no Canadá esse grupo está associado a cerca de metade dos casos de

novas infecções pelo HIV. A sífilis também é mais prevalente nessa população, sendo relatado um crescimento no número de casos em HSH⁴⁶. Em um estudo realizado com 2.439 doadores com sorologia reativa para sífilis da Fundação Pró-Sangue de São Paulo no período de 1999 a 2003, que incluiu 2.161 (88,6%) doadores com sífilis progressiva e 278 (11,4%) doadores com sífilis recente, observou-se que a associação de sífilis recente com HIV foi quase 40 vezes maior do que com infecção progressiva e quase 50% maior do que na população de doadores em geral. HSH e múltiplos parceiros sexuais foram fortemente associados com infecção por sífilis recente, que por sua vez foi fortemente associada à infecção por HIV. Do total de doadores avaliados, 1.666 eram do sexo masculino; destes, 6% com sífilis recente e 0,6% com sífilis progressiva admitiram relação sexual com outro homem após negarem o fato em entrevista pré-doação anterior⁴⁷.

Motivar doadores periodicamente voluntários é uma maneira eficaz de garantir um fornecimento adequado de sangue seguro de forma contínua. A educação eficaz dos doadores e um programa de seleção que promova a autoexclusão por parte dos doadores é importante para a redução dos riscos de transmissão de ITTs⁴⁸. A triagem de sífilis também auxilia na exclusão de doadores que estão em grupos de alta prevalência para a infecção pelo vírus HIV e o seu custo é relativamente baixo⁴⁹. Na triagem a utilização de sorologia positiva para sífilis como marcador substituto para infecção por HIV durante o período de janela imunológica em populações com taxas elevadas de sífilis e HIV necessita de maiores estudos, podendo constituir uma área promissora de investigação⁴⁷.

CONCLUSÃO

A triagem sorológica é de grande importância para a segurança transfusional, especialmente na coinfeção por sífilis/HIV, na qual alterações em testes sorológicos têm sido relatadas (por exemplo, testes de menor sensibilidade como o VDRL). Além disso, grupos de alta prevalência desempenham papel relevante, por possuírem risco aumentado durante o período de janela imunológica antes da detecção sorológica. Uma mudança nos paradigmas de testagem está ocorrendo, com a utilização de ensaios mais sensíveis para sífilis nos EUA e na Europa. Assim, a triagem de sífilis também pode auxiliar na exclusão de doadores que estão em grupos de alta prevalência para a infecção pelo vírus HIV. A educação e conscientização dos candidatos constitui-se como ferramenta essencial para a triagem clínica.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. *Prevalências e frequências relativas de Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST) em populações selecionadas de seis capitais brasileiras*. Brasília: Ministério da Saúde; 2008.
2. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). *Nota doação de sangue*. Brasília: Ministério da Saúde; 2004. [citado 2015 Set. 30]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/divulga/noticias/2006/310706_parecer.pdf
3. Martins PRJ, Martins RA, Moraes-Souza H, Barbosa VF, Pereira GA, Eustáquio MJM, et al. Perfil do doador de sangue autoexcluído no Hemocentro Regional de Uberaba – MG (HRU) no período de 1996 a 2006. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2009;31:222-7.
4. Buss PM, Pellegrini A FO. A saúde e seus determinantes sociais. *Rev Saúde Coletiva*. 2007;17:77-93.
5. Santos EA, Marcellini PS, Ribeiro JP. Avaliação epidemiológica das rejeições dos doadores de sangue no HEMOLACEN/SE no período de 2004 a 2006. *Rev Bras Anal Clin*. 2008;40:251-6.
6. Zago A, Silveira MF, Dumith SC. Prevalência de doação de sangue e fatores associados. *Rev Saude Publica*. 2010;44:112-20. PMID:20140335.
7. Lazzarotto AR, Deresz LF, Sprinz E. HIV/AIDS e treinamento concorrente: a revisão sistemática. *Rev Bras Med Esporte*. 2010;16:149-54.
8. Coelho LP. *Predição do tropismo viral do HIV-1 utilizando plasma e célula e amostras de sangue de pessoas vivendo com HIV/AIDS* [dissertação]. São Paulo: Programa de Pós Graduação em Ciência, Secretaria de Estado da Saúde do Estado de São Paulo; 2013.
9. Costa CR. *Manifestações bucais da AIDS e o perfil de mutações e de resistência do HIV em pacientes experimentando falha terapêutica* [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2013.
10. Cunico W, Gomes CR, Vellasco WT JR. HIV: recentes avanços na pesquisa de fármacos. *Quim Nova*. 2008;31:2111-7.
11. Dykes C, Demeter LM. Clinical significance of human Immunodeficiency virus type 1 replication fitness. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20(4):550-78. PMID:17934074.
12. Cohen MS, Gay CL, Busch MP, Hecht FM. The detection of acute HIV infection. *J Infect Dis*. 2010;202(Supl 2): S270-7.
13. World Health Organization (WHO). *Global Health Observatory (GHO) data: HIV/AIDS*. Geneva: WHO. [citado em 2015 Set 6]. Disponível em: <http://www.who.int/gho/hiv/en/>
14. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. *Boletim epidemiológico: HIV/AIDS 2014*. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. vol. 3, p. 1-84.
15. Avelleira JC, Bottino G. Sífilis: diagnóstico, tratamento e controle. *An Bras Dermatol*. 2006;82:111-26.
16. Casal CA, Araújo EC, Corvelo TC. Aspectos imunopatogênicos da sífilis materno-fetal: revisão de literatura. *Rev Para Med*. 2012;26:11-8.
17. LaFond RE, Lukehart SA. Biological basis for syphilis. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19(1):29-49. PMID:16418521.
18. Reid TB, Molini BJ, Fernandez MC, Lukehart SA. Antigenic variation of TprK facilitates development of secondary syphilis. *Infect Immun*. 2014;82(12):4959-67. PMID:25225245.
19. World Health Organization (WHO). *Prevalence and incidence of selected sexually transmitted infections (Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, syphilis and Trichomonas vaginalis) Methods and results used by WHO to generate 2005 estimates*. Geneva: WHO; 2011.
20. World Health Organization (WHO). *Baseline report on global sexually transmitted infection surveillance 2012*. Geneva: WHO; 2013.
21. World Health Organization (WHO). *Report on global sexually transmitted infection surveillance 2013*. Geneva: WHO; 2014.
22. Pereima RSMR, Arruda MW, Reibnitz KS, Gelbcke FL. Projeto Escola do Centro de Hematologia e Hemoterapia de Santa Catarina: uma estratégia de política pública. *Texto contexto – Enferm*. 2007;16:546-52.
23. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº. 158, de 04 de fevereiro de 2016. Redefine o regulamento técnico de procedimentos hemoterápicos. *Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil*. 2016 Fev 05; nº 25, Seção 1, p. 37 p. [citado em 2016 Jun 17]. Disponível em: http://www.hemocentro.unicamp.br/dbarquivos/portaria_ms_n_158_de_04_de_fevereiro_2016.pdf
24. Bedoya JA, Márquez MMC, Arias JAC. Seroprevalence of markers of transfusion transmissible infections in blood bank in Colombia. *Rev Saude Publica*. 2012;46(6):950-9. PMID:23503536.
25. World Health Organization (WHO). *Blood donor selection: guidelines on assessing donor suitability for blood donation*. Geneva: WHO; 2012.
26. Funnyé AS, Akhtar AJ. Syphilis and human immunodeficiency virus co-infection. *J Natl Med Assoc*. 2003;95(5):363-82. PMID:12793793.
27. Viegas EO, Tembe N, Macovela E, Goncalves E, Augusto O, Ismael N, et al. Incidence of HIV and the prevalence of HIV, hepatitis B and syphilis among youths in Maputo, Mozambique: a cohort study. *PLoS One*. 2015;10(3):e0121452. PMID:25798607.
28. Johnston LG, Alami K, Rhilani MHE, Karkouri M, Mellouk O, Abadie A, et al. HIV, syphilis and sexual risk behaviours among men who have sex with men in Agadir and Marrakesh, Morocco. *Sex Transm Infect*. 2013;89(Supl 3):iii45-8. PMID:23620132.
29. Solomon MM, Mayer KH, Glidden DV, Liu AY, McMahan VM, Guanira JV, et al. Syphilis predicts HIV incidence among men and transgender women who have sex with men in a preexposure prophylaxis trial. *Clin Infect Dis*. 2014;59(7):1020-6. PMID:24928295.
30. Gállego-Lezaun C, Asenjo MA, González JM, Ferullo I, Teslev A, Fernández-Vaca V, et al. Syphilis in men who have sex with men: a warning sign for HIV infection. *Actas Dermosifiliogr*. 2015;106(9):740-5. PMID:26188931.

31. Stokx J, Gillet P, De Weggheleire A, Casas EC, Maendaenda R, Beulane AJ, et al. Seroprevalence of transfusion-transmissible infections and evaluation of the pre-donation screening performance at the Provincial Hospital of Tete, Mozambique. *BMC Infect Dis.* 2011;11:141. PMID:21605363.
32. Tessema B, Yismaw G, Kassu A, Amsalu A, Mulu A, Emmrich F, et al. Seroprevalence of HIV, HBV, HCV and Syphilis infections among blood donors at Gondar University Teaching Hospital, Northwest Ethiopia: declining trends over a period of five year. *BMC Infect Dis.* 2010;10:111. PMID:20459703.
33. Song Y, Bian Y, Petzold M, Ung COL. Prevalence and trend of major transfusion-transmissible infections among blood donors in Western China, 2005 through 2010. *PLoS One.* 2014;9(4):e94528. PMID:24714490.
34. Noubiap JN, Joko WYA, Nansseu JRN, Tene UG, Siaka C. Sero-epidemiology of human immunodeficiency virus, hepatitis B and C viruses, and syphilis infections among first-time blood donors in Edea, Cameroon. *Int J Infect Dis.* 2013;17(10):e832-7. PMID:23317526.
35. Chen Y, Liu Z, Zhang Q, Chen J, Sun W, Yi J, et al. Trend in prevalence of syphilis among voluntary blood donors in Xi'an, China from 2006 to 2010. *Int J Infect Dis.* 2014;19:98-9. PMID:24291114.
36. Queiroz NM, Sampaio DA, Santos ES, Bezerra AC. Modelo logístico na determinação de fatores associados à infecção HIV em doadores de sangue na Fundação HEMOPE. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2012;34:217-21. PMID:23049423.
37. Makroo RN, Hegde V, Chowdhry M, Bhatia A, Rosamma NL. Seroprevalence of infectious markers & their trends in blood donors in a hospital based blood bank in north India. *Indian J Med Res.* 2015;142(3):317-22. PMID:26458348.
38. Kane MA, Bloch EM, Bruhn R, Kaidarova Z, Murphy EL. Demographic determinants of syphilis seroprevalence among U.S. blood donors, 2011-2012. *BMC Infect Dis.* 2015;15:63. PMID:25887811.
39. Drago F, Cogorno L, Ciccarese G, Strada P, Tognoni M, Rebora A, et al. Prevalence of syphilis among voluntary blood donors in Liguria region (Italy) from 2009 to 2013. *Int J Infect Dis.* 2014;28:45-6. PMID:25200092.
40. French P, Gomberg M, Janier M, Schmidt B, Van Voorst Vader P, Young H. IUSTI: 2008 European guidelines on the management of syphilis. *Int J STD AIDS.* 2009;20(5):300-9. PMID:19386965.
41. Ghanem KG, Moore RD, Rompalo AM, Erbeling EJ, Zenilman JM, Gebo KA. Antiretroviral therapy is associated with reduced serologic failure rates for syphilis among HIV-infected patients. *Clin Infect Dis.* 2008;47(2):258-65. PMID:18532887.
42. Knaute DF, Graf N, Lautenschlager S, Weber R, Bosshard PP. Serological response to treatment of syphilis according to disease stage and HIV status. *Clin Infect Dis.* 2012;55(12):1615-22. PMID:22955437.
43. Seña AC, White BL, Sparling PF. Novel *Treponema pallidum* serologic tests: a paradigm shift in syphilis screening for the 21st century. *Clin Infect Dis.* 2010;51(6):700-8. PMID:20687840.
44. Deshpande RH, Bhosale S, Sonawane M, Gadgil M. Blood donor's status of HIV, HBV, HCV and syphilis in this region of Marathwada, India. *JKIMSU.* 2012;1:111-6.
45. Kucirka LM, Sarathy H, Govindan P, Wolf JH, Ellison TA, Hart LJ, et al. Risk of window period of HIV infection in high infectious risk donors: systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant.* 2011;11(6):1176-87. PMID:21366859.
46. Canadian Blood Services. *Report of donor selection criteria relating to men who have sex with men.* Ontario: Canadian Blood Services; 2015 [citado em 2015 Out 18]. Disponível em: <https://blood.ca/sites/default/files/report-on-donor-selection-criteria-relating-to-men-who-have-sex-with-men.pdf>
47. Almeida C NO, Murphy EL, McFarland W, Mendrone A JR, Chen S, Chamone DA, et al. Profile of blood donors with serologic tests reactive for the presence of syphilis in São Paulo, Brazil. *Transfusion.* 2009;49(2):330-6. PMID:19040599.
48. Arora D, Arora B, Khetarpal A. Seroprevalence of HIV, HBV, HCV and syphilis in blood donors in Southern Haryana. *Indian J Pathol Microbiol.* 2010;53(2):308-9. PMID:20551540.
49. Gupta N, Kaur A. Study of prevalence & correlation between HIV and syphilis among blood donors in a teaching hospital, Ludhiana, India. *Indian J Med Sci.* 2002;56(4):161-4. PMID:12710333.

Recebido: Abr 09, 2016

Aceito: Jun 23, 2016