

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL
PROGRAMA DE MESTRADO EM DOENÇAS TROPICAIS**

CARLOS ARAUJO DA COSTA

TRANSMISSÃO INTRAFAMILIAR DO HTLV:

**INVESTIGAÇÃO SOROLÓGICA EM FAMILIARES DE PACIENTES ACOMPANHADOS
NO AMBULATÓRIO DO NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL DA UFPA.**

BELÉM

2010

CARLOS ARAUJO DA COSTA

**TRANSMISSÃO INTRAFAMILIAR DO HTLV:
INVESTIGAÇÃO SOROLÓGICA EM FAMILIARES DE PACIENTES ACOMPANHADOS
NO AMBULATÓRIO DO NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL DA UFPA.**

Dissertação apresentada para obtenção do grau de Mestre em Doenças Tropicais, Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais, Núcleo de Medicina Tropical, Universidade Federal do Pará.

Área de concentração: Doenças Tropicais
Orientadora: Rita Catarina Medeiros Sousa

BELÉM

2010

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)
Biblioteca do Núcleo de Medicina Tropical

Costa, Carlos Araujo da.

Transmissão intrafamiliar do HTLV: investigação sorológica em familiares de pacientes acompanhados no ambulatório do Núcleo de Medicina Tropical da UFPA / Carlos Araujo da Costa;
Orientadora, Rita Catarina Medeiros de Sousa. – 2010.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Pará,
Núcleo de Medicina Tropical, Programa de Pós-Graduação em
Doenças Tropicais, Belém, 2010.

1.HTLV (vírus) - Belém (PA). 2.Infecções por HTLV - Belém
(PA). I. Sousa, Rita Catarina Medeiros, orient. II. Título.

CDD – 20 ed 616.01

CARLOS ARAUJO DA COSTA

TRANSMISSÃO INTRAFAMILIAR DO HTLV:

**INVESTIGAÇÃO SOROLÓGICA EM FAMILIARES DE PACIENTES ACOMPANHADOS
NO AMBULATÓRIO DO NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL DA UFPA.**

Dissertação apresentada para obtenção do grau de Mestre em Doenças Tropicais, Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais, Núcleo de Medicina Tropical, Universidade Federal do Pará.

Área de concentração: Doenças Tropicais

Orientadora: Rita Catarina Medeiros Sousa

Data da aprovação:

Conceito:

Rita Catarina Medeiros Souza – Orientadora
Profa. Dra. Núcleo de Medicina Tropical
Universidade Federal do Pará

Marília Brasil Xavier
Profa. Dra. Núcleo de Medicina Tropical
Universidade Federal do Pará

Edna Aoba Yassui Ishikawa
Profa. Dra. Núcleo de Medicina Tropical
Universidade Federal do Pará

José Ângelo Barleta Crescente
Prof. Dr. Núcleo de Medicina Tropical
Universidade Federal do Pará

Não há lugar para dogma na ciência. O cientista deve estar livre para fazer quaisquer perguntas, duvidar de qualquer afirmação, procurar todas as evidências e corrigir quaisquer erros.

Robert Oppenheimer

Quero dizer agora o oposto do que eu havia dito antes, prefiro ser esta metamorfose ambulante do que ter aquela velha opinião formada sobre tudo.

Raul Seixas

A minha família

Aos meus amigos

Aos meus companheiros de trabalho

AGRADECIMENTOS

À Dra. Rita Medeiros pela orientação e contribuição para o trabalho

À Dra. Conceição Pinheiro que me introduziu na área da pesquisa científica

Aos Drs. Marília Xavier e Ângelo Crescente pelo meu acolhimento no ambulatório do NMT e pelos primeiros ensinamentos sobre HTLV

Às Dras. Maísa Souza e Luisa Carício que, além de suas contribuições, proveram os meios sem os quais não seria possível a realização deste trabalho.

Aos Drs. Alexandre Linhares, Antônio Carlos Valinoto e Alexandre Lemos que colocaram a disposição serviços e informações para que pudéssemos iniciar o projeto.

Às estagiárias: Karen Ogawa, Emanuelle Cossolosso, Aline Sousa, Telma Lima, Louise e Lucyana que me acompanharam e contribuíram nas várias fases do projeto que originou o trabalho.

A todos os servidores e estagiários do Laboratório de Análises Clínicas do NMT pela receptividade, colaboração e amizade que sempre me dispensaram.

Aos meus companheiros de trabalho do ambulatório do NMT, em especial a Socorro Leal, Richelma, Edilma, Assunção e Rosilene pelo apoio e a maneira amiga e cordial com que sempre me trataram.

Às funcionárias da biblioteca Valdenira e Marta, pelas importantes orientações metodológicas bibliográficas que me prestaram.

Às funcionárias do programa de Pos-graduação pela presteza das informações e atendimento cordial.

Aos os professores do Mestrado pelos ensinamentos.

À direção do NMT e todos os demais funcionários com quem compartilho o meu dia a dia.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – HTLV: representação esquemática da partícula viral	8
Figura 2 – Representação esquemática dos genes do HTLV	9
Figura 3 – Ciclo de replicação do HTLV	11
Figura 4 – Propagação célula-a-célula do HTLV-1	12
Figura 5 – Formas de transmissão do HTLV entre humanos	14
Figura 6 – Distribuição geográfica global do HTLV-1 e HTLV-2	19
Figura 7 – Soroprevalência do HTLV em doadores de sangue no Brasil	21
Figura 8 – Procedência e condição que motivou o diagnóstico dos casos de HTLV	54
Figura 9 – Distribuição dos casos de HTLV de acordo com os sintomas	55
Figura 10 – Transmissão, por sexo, em 82 famílias de casos de HTLV	56
Figura 11 – Soroprevalência do HTLV em comunicantes abaixo e acima de 30 anos	57
Figura 12 – Diferença de idade entre familiares reagentes e não reagentes	57
Figura 13 – Transmissão do HTLV-1 e HTLV-2 em familiares de portadores dos vírus	58
Figura 14 – Transmissão vertical em 82 famílias de casos de HTLV	59
Figura 15 – Diferença de idades nos dois grupos envolvidos na transmissão vertical	60
Figura 16 – Diferenças de idade e soro-reatividade entre mães e filhos de casos de HTLV	61
Figura 17 – Transmissão sexual provável do HTLV entre casais	63
Figura 18 – Transmissão sexual provável entre familiares dos portadores de HTLV-1 e HTLV-2	64
Figura 19 – Soro-reatividade em familiares de sintomáticos e assintomáticos	66
Figura 20 – Picto heredograma representativo da propagação do HTLV em uma família	70

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Distribuição geral de pacientes por faixa etária, sexo e tipo de HTLV	53
Tabela 2 – Soro reatividade anti-HTLV-1/2 considerando os fluxos: caso índice → filhos e mães → casos índices	60
Tabela 3 – Soro-reatividade anti-HTLV-1/2, entre mães / filhas e mães / filhos	63
Tabela 4 – Soro-reatividade ao anti-HTLV-1/2 na transmissão vertical e entre casais	65

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Classificação das retrovíruses	7
Quadro 2 – Critérios de diagnóstico da DIH	29
Quadro 3 – Relação dos casos de HTLV-1 e HTLV-2 com carga proviral, discriminando sexo, tipo de sintoma e resultados sorológicos de familiares	67

LISTA DE ABREVIATURAS

ATL – Leucemia de células T do adulto

ATLV – Vírus da leucemia de células T do adulto

AZT – Zidovudina, antiretroviral inibidor da transcriptase reversa

BLV – Vírus da leucemia bovina

CCD – Câmera de captação de feixes luminosos em equipamentos de testes moleculares

CD4+ – Linfócitos T auxiliares

CD8+ – Linfócito T citotóxico

CTCL3 – Linhagem celular leucêmica, obtida de linfonodo, onde foi isolado o HTLV nos EUA

CTLs – Linfócitos T citotóxicos CD8+

DHL – Desidrogenase Láctica

EIA – Ensaio imunoenzimático

ELISA – Ensaio imunoenzimático indireto para detecção de anticorpos

GABA – Acido gama amino butírico

HBZ – Proteína codificada na região *pX* do HTLV (*basic leucine zipper*)

HIV – Vírus da imunodeficiência humana

HLA – Antígeno leucocitário humano

HTLV – Vírus linfotrópico humano de células T

HUT-102 – Linhagem celular leucêmica, obtida de sangue, na qual foi isolado o HTLV nos EUA

LLTA – Leucemia/linfoma de células T do adulto

MAH – Mielopatia associada ao HTLV

MHC – Complexo de histocompatibilidade

IFN γ – Interferon gama

IgE – Imunoglobulina E

MT1 – Linhagem celular leucêmica, obtida de sangue, na qual foi isolado o HTLV no Japão

MT2 – Linhagem celular leucêmica, obtida de linfonodo, onde foi isolado o HTLV no Japão

MTOC – Centro organizador de microtúbulos celular

PCR – Reação em cadeia mediada pela polimerase

PET – Paraparesia espástica tropical

Rex – Proteína reguladora codificada na região *pX* do HTLV

STLV – Vírus linfotrópico símio de células T

TaqMan – Técnica molecular empregada para realizar PCR quantitativa em tempo real

Tax – Oncoproteína do HTLV codificada na região *pX* do genoma

RESUMO

O Vírus Linfotrópico Humano de Células T é um oncoretrovírus responsável por doenças linfoproliferativas, inflamatórias, degenerativas do Sistema Nervoso Central e por algumas alterações imunológicas do ser humano. Embora tenha associações com várias outras patologias, a Paraparesia Espástica Tropical ou Mielopatia Associada ao HTLV (PET/MAH), doença progressiva e incapacitante do Sistema Nervoso, e a Leucemia/Linfoma de Células T do Adulto (LLcTA), doença linfoproliferativa maligna e letal, são os principais agravos consistentemente definidos como provocados pelo HTLV-1. A propagação do vírus acontece de forma silenciosa, especialmente de mãe para filhos e pela via sexual. No Brasil, onde existem regiões de alta prevalência, ainda são escassas informações oficiais sobre essa transmissão. O objetivo do presente trabalho foi determinar a soroprevalência de anticorpos contra o Vírus Linfotrópico Humano de Células T – tipos 1 e 2 (HTLV-1/2) entre familiares de portadores confirmados do vírus, matriculados no ambulatório do Núcleo de Medicina Tropical (NMT), para estudar as características da transmissão do HTLV nos grupos familiares da região metropolitana de Belém do Pará. Foi realizado um estudo transversal, de base ambulatorial, envolvendo 82 pacientes matriculados no NMT e seus respectivos familiares, os quais foram submetidos à pesquisa de anticorpos anti-HTLV-1/2, utilizando-se o teste de ELISA (Ortho Diagnostic System Inc., US), no período entre junho de 2007 e novembro de 2009. A Soroprevalência da infecção pelo HTLV-1/2 foi observada em 40,2 % (33/82) das famílias e 24,0 % (50/208) no total de familiares pesquisados. A transmissão de mãe para filho(a) ocorreu em 23,2 % (19/82) das famílias, com taxas de soropositividade de 22,4 % (17/76) para filhas e 15,2 % (7/46) para filhos ($p > 0.05$). A transmissão sexual provável ocorreu em 25,6 % (21/82) das famílias e em 42,0 % (21/50) dos casais, com taxas de soropositividade de esposas e maridos de 53,1 % (18/34) e 18,8 % (3/16), respectivamente ($p < 0.05$). Não houve diferença significativa de soroprevalência entre familiares de portadores sintomáticos e assintomáticos e entre HTLV-1 e HTLV-2. Conclui-se que existe agregação da infecção nas famílias investigadas e que os dados obtidos estão em acordo com os previamente relatados na literatura. Os serviços de atendimento precisam realizar, rotineiramente, a educação dos indivíduos portadores de HTLV e manter ativas as medidas de controle dos comunicantes familiares, para evitar a propagação do vírus principalmente através do contacto sexual e amamentação.

Palavras chave: HTLV, transmissão, soroprevalência, familiares

ABSTRACT

The Human T-lymphotropic virus is a oncoretrovirus responsible for lymphoproliferative, inflammatory, degenerative of central nervous system and some human immune disorders. Although associations with various other diseases, tropical spastic paraparesis or HTLV-associated myelopathy (HAM / TSP), progressive and disabling disease of the nervous system, and the Leukemia / Lymphoma, Adult T-Cell (LLcTA), lymphoproliferative disease, malignant and lethal, are the main diseases consistently defined as caused by HTLV-1. The spread of the virus happens quietly, especially from mother to child and through sexual contact. In Brazil, where there are areas of high prevalence, there is still little official information on the transmission. The aim of this study was to determine the seroprevalence of antibodies against T-lymphotropic virus Human T-Cell - types 1 and 2 (HTLV-1 / 2) among relatives of confirmed to carry the virus, registered at the clinic of the Tropical Medicine Nucleus (NMT) to study the characteristics of the HTLV transmission in family groups in the metropolitan area of Belém do Pará was conducted a cross-sectional study of outpatient basis, involving 82 patients enrolled in NMT and their relatives who were tested for antibodies HTLV-1 / 2, using the ELISA test (Ortho Diagnostic System Inc., U.S.) in the period between June 2007 and November 2009. The seroprevalence of HTLV-1 / 2 was observed in 40.2% (33/82) of families and 24.0% (50/208) in the total households surveyed. The transmission from mother to child (a) occurred in 23.2% (19/82) of families, with seropositivity rates of 22.4% (17/76) for girls and 15.2% (7 / 46) for children ($p > 0.05$). Sexual transmission likely occurred in 25.6% (21/82) of families and 42.0% (21/50) of couples, with rates of seropositivity in wives and husbands of 53.1% (18/34) and 18.8% (3 / 16), respectively ($p < 0.05$). There was no significant difference in seroprevalence among relatives of symptomatic and asymptomatic patients and between HTLV-1 and HTLV-2. Conclude that there is aggregation of the HTLV infection in families investigated and that the data obtained are in agreement with those previously reported in the literature. Care services should routinely carry out the education of HTLV-positive and maintain control measures of family contacts, to prevent the spread of the virus, mainly through sexual contact and breastfeeding.

Keywords: HTLV, transmission, seroprevalence, family

SUMÁRIO

1 – INTRODUÇÃO	1
2 – REVISÃO DE LITERATURA	4
2.1 – HISTÓRICO	4
2.2 – RETROVIROSES	6
2.3 – ESTRUTURA E CICLO DE VIDA	7
2.4 – TRANSMISSÃO	12
2.5 – DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA	17
2.6 – DOENÇAS ASSOCIADAS AO HTLV	24
2.7 – FISIOPATOGENIA	32
2.8 – ABORDAGEM CLÍNICA	37
2.9 – DIAGNÓSTICO SOROLÓGICO E MOLECULAR	38
2.10 – TRATAMENTO	42
3 – JUSTIFICATIVA	46
4 – OBJETIVOS	47
4.1 – GERAL	47
4.2 – ESPECÍFICOS	47
5 – CASUÍSTICA E MÉTODOS	48
5.1 – CASUÍSTICA	48
5.2 – MÉTODO	49
6 – ASPECTOS ÉTICOS	52

7 - RESULTADOS	53
7.1 – CARACTERIZAÇÃO DOS CASOS DE HTLV E DE SEUS FAMILIARES	53
7.2 – TRANSMISSÃO INTRAFAMILIAR DO HTLV	56
7.2.1 – TRANSMISSÃO VERTICAL (DE MÃE PARA FILHOS)	59
7.2.2 – TRANSMISSÃO ENTRE CASAIS	62
7.2.3 – TRANSMISSÃO VERTICAL VS. TRANSMISSÃO ENTRE CASAIS	64
7.2.4 – TRANSMISSÃO A PARTIR DE CASOS SINTOMÁTICOS E ASSINTOMÁTICOS	66
7.2.5 – RESULTADOS COMPLEMENTARES	68
8 – DISCUSSÃO	72
9 – CONCLUSÃO	80
10 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	81
11 – APÊNDICES	101
12 – ANEXOS	107

1 – INTRODUÇÃO

HTLV representa a denominação genérica aceita internacionalmente para os vírus linfotrópicos humanos de células T (*human T-lymphotropic virus*), pertencentes à família *Retroviridae*, implicados etiologicamente como agentes de doenças linfoproliferativas, inflamatórias, neurodegenerativas e em algumas desordens do sistema imunológico (BARMARK *et al.*, 2002; GOON *et al.*, 2004).

Os dois tipos descritos no início da década de 80, HTLV-1 e HTLV-2, têm em comum 65 a 70 % de características genéticas e o tropismo por células T, sendo que o HTLV-1 pelos linfócitos T CD4+, tal como o vírus da Imunodeficiência adquirida (HIV), e o HTLV-2 preferencialmente pelos linfócitos T CD8+ (HALL *et al.*, 1996; FEUR & GREEN, 2005, JONES *et al.*, 2006).

Por apresentar uma indiscutível implicação na morbidade de seus portadores, o HTLV-1 tem sido objeto de ampla exploração científica, o que não acontece na mesma proporção com o HTLV-2, cuja associação com doenças não está bem definida, existindo poucos relatos sobre casos em que está relacionado com desordens neurodegenerativas (JACOBSON *et al.*, 1993; HARRINGTON *et al.*, 1993).

Estima-se que existam entre 10 e 20 milhões de pessoas infectadas por HTLV em todo o mundo (EDLICH *et al.*, 2000), mas a ocorrência da infecção está distribuída de uma forma heterogênea característica, em agrupamentos ou “*clusters*” populacionais espalhados em localizações geográficas bem diferenciadas quando se compara HTLV-1 com HTLV-2. No entanto, pesquisas científicas relacionadas com a genética, epidemiologia, imunologia, mecanismos etiopatogênicos e diagnóstico dos vírus, assim como o manejo clínico dos pacientes, não se restringem aos países ou as zonas de endemicidade, mas têm sido realizadas em grande escala por toda a comunidade científica internacional. Apenas no *webSite* da NCBI/PubMed estão

registradas 10.804 publicações relacionadas ao HTLV (pesquisa realizada em 31/12/2009).

Evidências epidemiológicas consistentes apontam o HTLV-1 como agente associado a doenças como: Leucemia/Linfoma de Células T do Adulto conhecida como LLTA ou ATL (*Adult T-cell Leukemia/Lymphoma*), Paraparesia Espástica Tropical / Mielopatia Associada ao HTLV-1 conhecida como PET/MAH ou TSP/HAM (*Tropical Spastic Paraparesy / HTLV-1 Associated Myelopathy*), uveíte e dermatite infectiva. No entanto, mais estudos são necessários para provar outros aparentes resultados da infecção, tais como: artrites, miosites, pneumonias, distúrbios cognitivos e aumento de susceptibilidade para doenças infecciosas e parasitárias (PROIETTI *et al.*, 2005).

De maneira geral, considera-se que 5 a 10 % dos infectados, em determinado momento da vida, desenvolvem alguma doença relacionada ao HTLV (BARMAK *et al.*, 2002). Em vários artigos publicados, as taxas de disseminação da infecção e de ocorrência das formas clínicas apresentam variações de acordo com as regiões ou *clusters* de endemicidade, possivelmente devido a subtipos e cepas diferenciadas e/ou a fatores constitucionais étnicos dos hospedeiros (SABOURI *et al.*, 2005). Essas diferenças epidemiológicas justificam estudos sobre os vários aspectos de comportamento do HTLV dentro e fora das regiões consideradas endêmicas.

No Brasil as informações que se dispõe sobre HTLV são frutos de estudos e pesquisas realizadas essencialmente pelos centros acadêmicos universitários, em parceria com hemocentros estaduais e institutos de pesquisa científica do governo federal, com características pontuais, prevalecendo em poucos estados da federação, o que não retrata de forma precisa a epidemiologia, morbidade e outros aspectos da infecção no país.

Não existe um programa nacional de controle do HTLV, com notificação compulsória de casos, assim como ocorre no caso de outras infecções virais, tais como: HIV, HCV, HBV, HPV, DENV, etc., as quais têm informações consistentes nas bases de dados nacionais disponibilizados por órgãos do governo (Secretarias estaduais de Saúde e Datasus). Nesse contexto, o conhecimento sobre o vírus é escasso entre profissionais de saúde que atuam em todos os níveis hierárquicos da assistência pública ou privada, situação que aliada com a ausência de meios de diagnóstico na rede de laboratórios, implica indubitavelmente em perdas quanto à identificação de casos, muitas das vezes sintomáticos.

De especial importância, são os estudos sobre a transmissibilidade do HTLV, cujas principais vias estão bem definidas, mas as proporções e as formas da disseminação da infecção pelos dois tipos de HTLV, em nosso meio, necessitam ser esclarecidas.

2 – REVISÃO DE LITRATURA

2.1 – Histórico

O vírus linfotrópico humano do tipo 1 (HTLV-1) foi o primeiro oncoretrovírus detectado e isolado na espécie humana, em 1979, pelo grupo do pesquisador Roberto C. Gallo no Instituto de Virologia Humana (INH) da Universidade de Maryland, em Baltimore, nos Estados Unidos. A descoberta ocorreu pela identificação de partículas virais, através da microscopia eletrônica, nas linhagens celulares T linfoblásticas HUT-102 e CTCL-3, estabelecidas por cultura de células do sangue periférico e linfonodos de um paciente afro-americano, cuja doença foi originalmente identificada como linfoma cutâneo agressivo de células T, posteriormente classificada como Leucemia/Linfoma de Células T do Adulto (LLTA). A pesquisa foi desenvolvida durante estágio de pós-doutoramento do bolsista Bernard Poiesz, cujo trabalho com a descrição do vírus foi publicado em 1980 (POIESZ *et al.*, 1980; NEELY, 1989; GALLO, 2005).

Alguns anos antes, um grupo de pesquisa liderado por Kiyoshi Takatsuki, da Escola de Medicina da Universidade de Kumamoto no Japão, havia descrito pela 1ª vez a ATL, hoje chamada LLTA, como uma entidade clínica independente (TAKATSUKI *et al.*, 2005).

Somente em 1981, ocorreu a comprovação de que a LLTA seria provocada por um retrovírus, cuja descoberta foi apresentada durante um encontro de colaboração científica, que reuniu o grupo liderado por Gallo com pesquisadores japoneses em Kioto. Nesse evento, o participante Yorio Hinuma apresentou imagens, obtidas por microscopia eletrônica, de partículas virais isoladas a partir das linhagens celulares MT-1 e MT-2, estabelecidas pelo pesquisador Miyoshi por cocultivo de células de LLTA e células T humanas normais, que foram reconhecidas como retrovírus, sendo denominados ATLV (YOSHIDA *et al.*, 1982). Logo em seguida, através de análise comparativa, ficou comprovado que o ATLV do Japão e

o HTLV isolado nos EUA eram o mesmo vírus (GALLO *et al.*, 1982). Porém, o achado de Miyoshi se constituiu na primeira indicação da capacidade do HTLV-1 provocar transformação celular, porque a linhagem de células T que foi imortalizada era de um doador normal. Posteriormente, pesquisas realizadas em série mostraram que o HTLV-1 pode rotineiramente imortalizar células T humanas (MYOSHI *et al.*, 1981; POPOVIC *et al.*, 1983; GALLO, 2005).

Mais tarde, GESSAIN *et al.*, em 1985, relacionaram pela primeira vez o HTLV-1 com a Paraparesia Espástica Tropical (PET) ao identificar anticorpos para HTLV-1 em 10 de 17 (59 %) pacientes com PET na Martinica, enquanto no grupo controle de sadios houve apenas 4 % de positividade. A doença tinha sido originalmente descrita e denominada TSP por MANI *et al.*, (1969) ao realizar estudo sobre casos de uma síndrome espástica paraplégica identificada no sul da Índia e Jamaica, quando então já se especulava a hipótese do envolvimento de um vírus como agente causal das desordens neurológicas (ZANINOVIC, 1999).

De forma similar à história da LLTA, pesquisadores japoneses da cidade de Kagoshima, na ilha de Kyushu, no sul do Japão, publicaram a associação do HTLV-1 com uma síndrome neurológica similar a PET (OSAME *et al.* 1986) que nomearam como HAM ou Mielopatia Associada ao HTLV-1 (MAH). Em 1988 um comitê da Organização Mundial da Saúde (OMS) recomendou o termo TSP/HAM (ou PET/MAH) como uma denominação conciliatória para a doença (ZANINOVIC, 2001).

Em 1982, um segundo retrovírus humano, isolado a partir de um caso de tricoleucemia (leucemia de células pilosas) foi descoberto pelo grupo de pesquisadores do laboratório de Gallo. A caracterização molecular e biológica do novo retrovírus foi relatada como próxima, porém distinta do HTLV-1, sendo então nomeado como Vírus Linfotrópico Humano de Células T do tipo 2 ou HTLV-2 (KALYANARAMAN *et al.*, 1982; HALL *et al.*, 1996).

Em 2005 foram descritos na zona rural da República dos Camarões, na África, os vírus HTLV-3 e HTLV-4, aparentemente transmitidos à espécie humana a partir de primatas não humanos do velho mundo, através de mordidas e arranhões provocados em seus caçadores. O HTLV-3 é semelhante ao STLV-3 (simian T-lymphotropic vírus-3) e o HTLV-4 não se assemelha a qualquer outro HTLV (CALATTINI *et al.*, 2005, 2006; WOLFE *et al.*, 2005 MAHIEUX *et al.*, 2005).

Estudo mais recente relata a existência de 3 casos de HTLV-3 em Camarões, sugerindo que esta infecção não é tão rara quanto parecia na região. Entretanto, ainda não existem evidências sobre transmissão entre seres humanos, ou se o vírus pode causar doença (MAHIEUX & GESSAIN, 2009). A utilização desses nomes para os novos retrovírus pode causar alguma confusão, pois HTLV-3 era a antiga denominação usada inicialmente na literatura para o HIV-1, enquanto que para o HIV-2 era HTLV-4, mas estas nomenclaturas estão fora de uso.

2.2 – Retroviroses

Os Retrovirus constituem um único grupo de vírus RNA diplóides, que se caracterizam por codificar a síntese de DNA de dupla fita, a partir de uma simples cadeia de RNA, ou seja, no sentido inverso do fluxo usual (padrão) da informação genética. Este DNA ou provirus passa, subseqüentemente, a integrar o genoma celular do hospedeiro e serve como um molde para a replicação viral (BALTIMORE, 1970).

A família *Retroviridae* contém três subfamílias: *Oncovirinae*, *Lentivirinae* e *Spumavirinae*. Os vírus HTLV-1 e HTLV-2, do gênero *Deltaretrovirus*, pertencem à subfamília *Oncovirinae*, na qual também estão classificados o vírus da Leucemia bovina (BLV) e o vírus símio de células T (STLV). A subfamília *Lentivirinae* tem como principal componente o vírus HIV-1 e a subfamília *Spumavirinae* o spumavirus (quadro 1).

Quadro 1 – Classificação das retrovírus

Subfamílias:	
A) <i>Oncovirinae</i>	B) <i>Lentivirinae</i>
<ol style="list-style-type: none"> 1. Vírus da leucemia e sarcoma <ol style="list-style-type: none"> a. Aviária – ALV, ASV b. Murina – MuLV, MuSV c. Felina – FeLV, FeSV, RD-114 d. Bovina – BLV e. Baboon – BaEV f. Símia <i>Wolly</i> – SSV <ol style="list-style-type: none"> a. Símia do Gibão – GaLV b. Símia – STLV-1 c. Humana – HTLV- 1, HTLV-2 HTLV-3 , HTLV-4 2. Vírus carcinomatosas <ol style="list-style-type: none"> a. Murina – MMTV b. Símia – MPMV 3. Vírus imunossupressivas <ol style="list-style-type: none"> a. Felina – FeLV-FAIDS b. Símia – SRV 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Anemiagênica 2. Equina – EIAV 3. Neurotrópica <ol style="list-style-type: none"> a. Unguladas – Vírus <i>Visna</i> e <i>Maedes</i> 4. Imunossupressivas <ol style="list-style-type: none"> a. Felina – FTV (FTLV) b. Bovina – BIV c. Símia – SIV (STLV-3) d. Humana – HIV-1, HIV-2 (HTLV- 3/LAV, LAV-2)
	C) <i>Spumavirinae</i> : Spumavírus
	<ol style="list-style-type: none"> a. Felina – FeSFV b. Várias espécies– c. Humana – HuSFV

Fonte: Adaptado de GALLO RC. - Book "Retrovirus Biology and Human Disease", 1989.

2.3 – Estrutura genética e ciclo de vida

A morfologia, definida por microscopia eletrônica, é um dos melhores critérios utilizados para a classificação dos vírus. Os HTLV-1 e 2 são retrovírus de tamanho médio, 100-120 nm, formato esférico, envolto por um envelope formado por uma

membrana lipídica, com espículos embutidos, dispersos uniformemente sobre toda sua superfície (figura 1). Contém um core com o capsídeo de conformação icosaédrica, no interior do qual existem duas moléculas idênticas de cadeia simples positivas de RNA juntamente com moléculas das enzimas Transcriptase Reversa e Protease (BARMAK *et al.*, 2002).

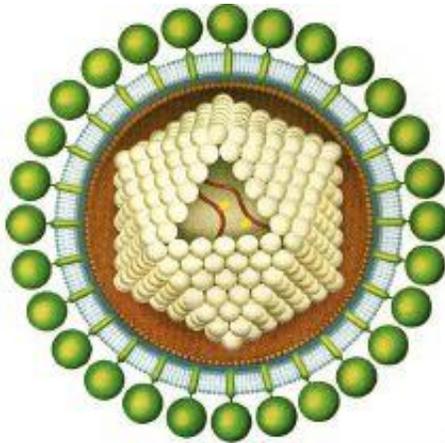


Figura 1 - HTLV: representação esquemática da partícula viral

Fonte: <http://www.tododrogas.net/otr/sida/htlv1.jpg>

As estruturas genômicas, de 8,5 Kb para o HTLV-1 e 8,9 Kb para o HTLV-2, podem ser esquematicamente representadas de forma única para ambos os vírus (figura 2), sendo constituídas por genes estruturais *gag* (antígenos grupo específicos) *pro/pol* (protease/polimerase), *env* (envelope), além de uma região denominada de *pX* que exibe quatro áreas de leitura aberta (*Open Reading Frames* - ORF) codificadoras de seis proteínas funcionalmente distintas, como as reguladoras Tax e Rex e outras quatro com função ainda não totalmente definidas. O genoma viral ainda apresenta duas regiões nas extremidades, denominadas *LTR* (*Long Terminal Repeats*), que são seqüências repetitivas, sem função codificadora, compostas por três regiões denominadas U3, R e U5 (PIQUE *et al.*, 2000; BARMAK *et al.*, 2002; NICOT *et al.*, 2005).

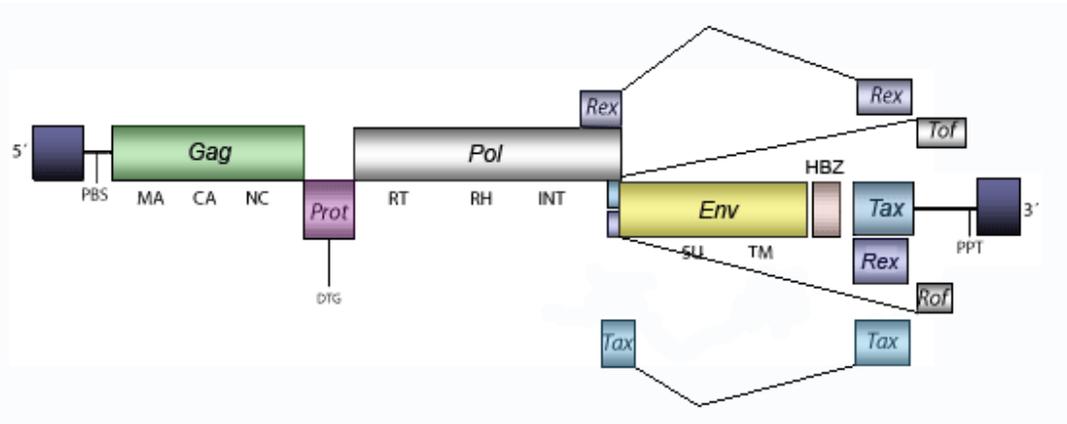


Figura 2 - Representação esquemática dos genes do HTLV

Fonte: <http://gydb.uv.es/element.viewer.php?element=HTLV-2> (modificado)

A homologia entre o HTLV-1 e o HTLV-2 varia de acordo com a região gênica analisada. A região *gag* apresenta 85% de similaridade, enquanto a região *env* mostra uma concordância de 65%. A região *LTR* tem sido utilizada para subtipagem genotípica dos dois tipos de HTLV. Mas as principais diferenças entre estes dois vírus incidem principalmente sobre a oncoproteína Tax. Esta diferença provavelmente fornece a base para as diferentes manifestações clínicas reservadas (FEUER & GREEN, 2005).

O gene *gag* codifica proteínas que estão envolvidas na montagem e liberação dos virions. São elas a proteína da matrix (MA) capsídeo (CA) e nucleocapsídeo (NC) correspondentes a proteínas *P19*, *P24* e *P15*, respectivamente, as quais são formadas por clivagem, pela protease viral, da poliproteína precursora. (LE BLANC *et al.*, 2001).

A proteína *Env*, envolvida na adesão e penetração dos virions na célula, é composta por duas subunidades: a de superfície (SU) e a transmembrana (TM), correspondentes as glicoproteínas *gp46* e *gp41*, respectivamente, derivadas da clivagem do precursor comum pela protease no aparelho de Golgi (LE BLANC *et al.*, 2001).

A adesão viral e a penetração no interior da célula susceptível envolvem a interação entre as glicoproteínas de superfície do vírus com receptores específicos de superfície das células do hospedeiro. Co-receptores de superfície celular específicos também facilitam a adesão e a entrada na célula, entretanto, tais moléculas ainda não estão bem identificadas (LE BLANC *et al.*, 2001; BARMAN *et al.*, 2002)

Depois da entrada do HTLV na célula, seu conteúdo é liberado no citoplasma e a enzima transcriptase reversa, presente dentro do capsídeo, inicia a síntese do DNA proviral utilizando o RNA genômico como modelo. O DNA é então transportado para dentro do núcleo da célula, integrando-se ao genoma celular do hospedeiro com o auxílio da enzima integrase (VARMAN, 1988).

A integração do DNA do HTLV ocorre ao acaso no DNA cromossomal do hospedeiro, portanto, os sítios de integração nas células infectadas diferem e determinam o padrão de proliferação, em cada indivíduo, durante a expansão clonal de células infectadas que é a principal forma de expansão da infecção pelo HTLV-1 (WATTEL *et al.*, 1995) . Essa proliferação poderá ocorrer por:

- Integração policlonal – ocorre envolvendo várias células infectadas, criando diversos clones celulares e onde diversos sítios de integração proviral são encontrados.
- Integração oligoclonal – ocorre em poucas células, com formação de poucos clones e com a presença de poucos sítios de integração proviral.
- Integração monoclonal – ocorre a partir de uma única célula infectada

Após a integração do DNA viral no genoma do hospedeiro, o seu ciclo de vida (figura 3) prossegue com a replicação do genoma, transcrição de genes, tradução de proteínas virais, montagem dos virions e liberação dos novos vírus diretamente para outras células. Todos esses processos requerem a participação da maquinaria celular de transcrição, tradução e transporte, assim como de outros fatores virais (CULLEN, 1992; TILLMANN *et al.*, 1994).

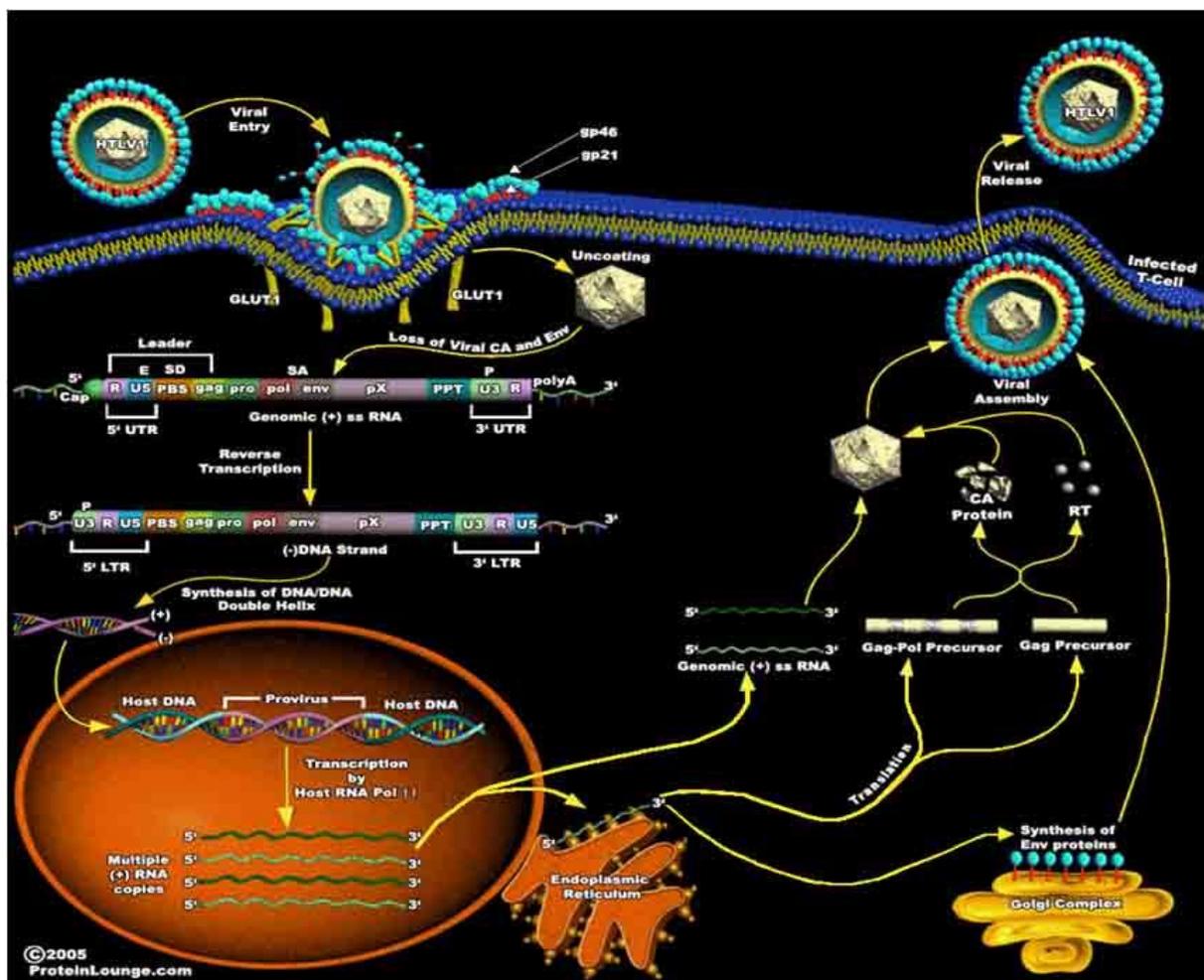


Figura 3 – Ciclo de replicação do HTLV

Fonte: www.proteinlounge.com

A estabilidade genética entre as cepas de HTLV-1 é muito grande em comparação à seqüência *env* do HIV que apresenta mais de 30% de variabilidade genética. No HTLV-1 esta variabilidade é de apenas 4 % (RATNER et al., 1991; SEGURADO et al., 2002).

2.4 – Transmissão do HTLV

O contato celular é necessário para a transmissão eficiente do HTLV-1 entre células e entre os indivíduos. O mecanismo de propagação célula-a-célula do vírus HTLV-1 ainda não está totalmente esclarecido (TADAHIKO *et al.*, 2003). O contato celular induz rapidamente a polarização do citoesqueleto da célula infectada para a junção celular, ocorrendo o acúmulo de proteínas do core, de glicoproteínas do envelope e do genoma viral na junção celular. Este processo de transporte intracelular envolve o citoesqueleto, com deslocamento do Centro Organizador de Microtúbulos (MTOC) para a junção celular. O material viral é então transferido para a célula não infectada, sem que ocorra a liberação dos virions para o meio extracelular (MATSUOKA, 2007; TADAHIKO *et al.*, 2003).

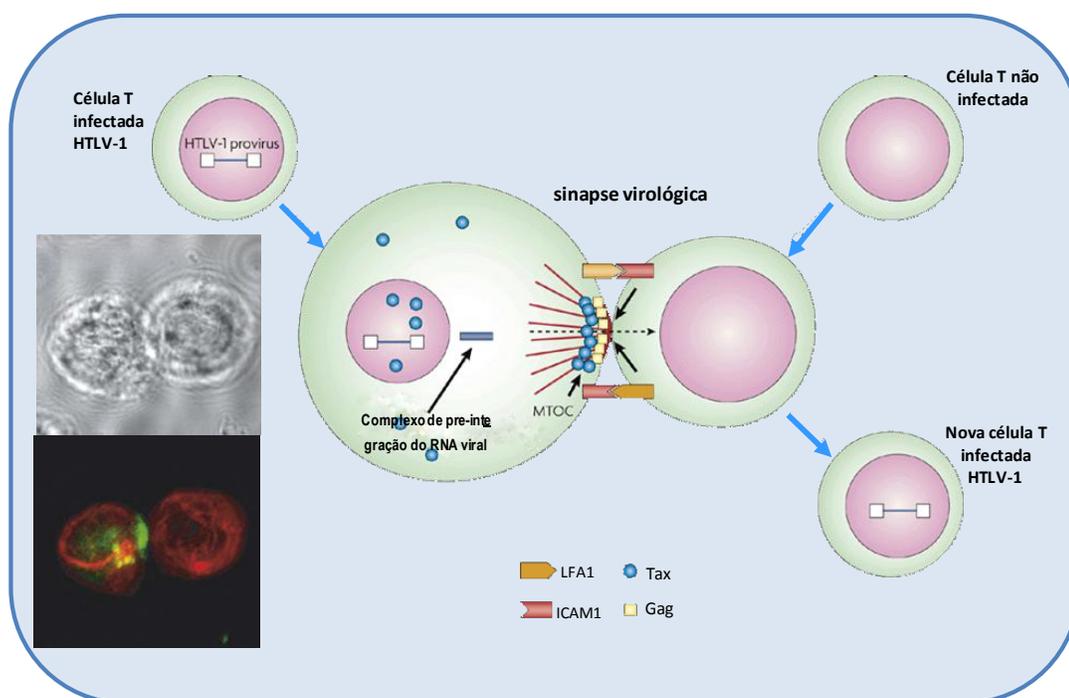


Figura 4 – Propagação célula-a-célula do HTLV-1

Fonte: Adaptado de MATSUOKA, 2007; BANGHAM, 2003.

O HTLV é transmitido célula a célula utilizando uma “sinapse viral” induzida (Figura 4), ou seja, o vírus induz eventos de polarização das células e facilita a junção das células infectadas com a não infectada, favorecendo a passagem viral (BANGHAM, 2003). Um acentuado acúmulo de “*Glucose transporter 1*” (GLUT-1) nessas áreas de sinapse favorece a fusão viral (MANEL *et. al.*, 2005).

Diferente do vírus da imunodeficiência humana (HIV) existe pouca ou nenhuma partícula do HTLV livre no plasma, de modo que a mensuração da carga viral na infecção pelo HTLV é, na verdade, a chamada carga proviral. Esta é o número de cópias de DNA proviral por um determinado conjunto de células, ou seja, a proporção de células infectadas que carregam um provírus (CARNEIRO-PROIETTI *et al.*, 2006).

O fluxo de transmissibilidade do HTLV entre humanos, semelhante para HTLV-1 e HTLV-2 (Figura 4), ocorre no sentido vertical principalmente através da amamentação natural. No sentido horizontal a mais importante via é a sexual, mais eficaz do homem para a mulher que da mulher para o homem, podendo ocorrer também pelo contato sexual entre homens e através de contaminação com sangue infectado, seja por transfusão ou pelo compartilhamento de seringas e agulhas (CATALAN-SOARES *et al.* 2004).

A transmissão vertical ou de mãe para filho, pode ocorrer por exposição perinatal e principalmente através da amamentação, sendo um evento raro a transmissão intra-uterina. O tempo de amamentação é diretamente proporcional à possibilidade de ocorrer transmissão do HTLV por esta via (GOTUZZO *et al.*, 2000; CATALAN-SOARES *et al.* 2001).

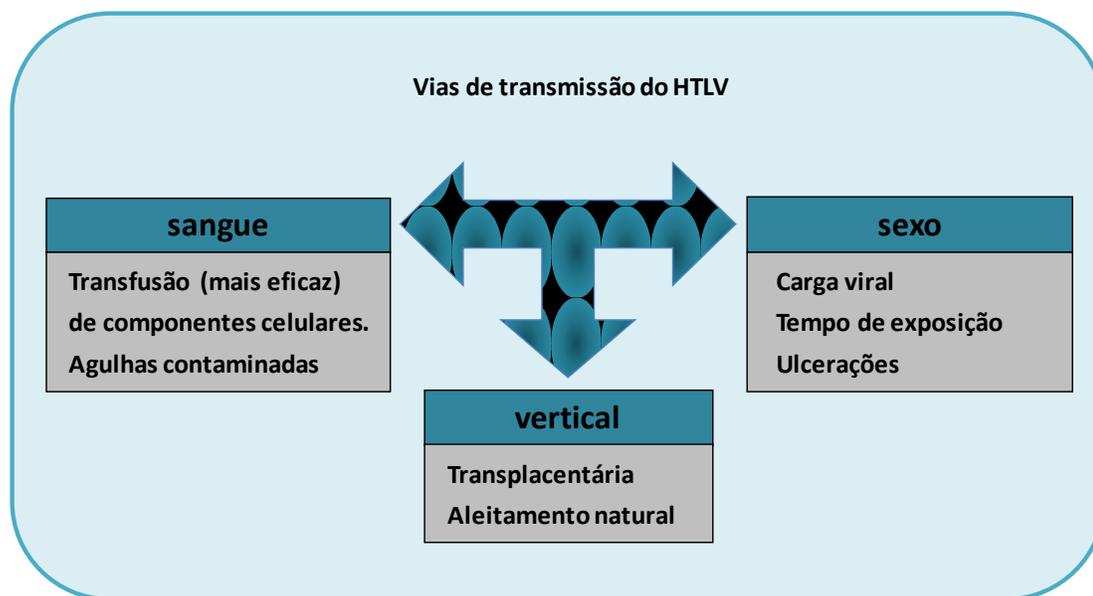


Figura 5 – Formas de transmissão do HTLV entre humanos

Fonte: CARNEIRO-PROIETI, *et al.*, 2006

Estudo realizado com 120 mães peruanas infectadas pelo HTLV-1 e seus lactentes, detectou a infecção em 13,9 % dos amamentados por menos de seis meses e 30,6 % em amamentados por mais de seis meses (GOTUZZO *et al.*, 2000). Na Colômbia, haviam sido observadas taxas similares de transmissão vertical (ARANGO *et al.*, 1998).

A transmissão do HTLV-1 da mãe para o filho, através do aleitamento materno, também tem como fator de risco a elevada carga proviral da mãe, assim como altos títulos de anticorpos anti-HTLV-1 (URETA-VIDAL *et al.*, 1999). Trabalho avaliando esta transmissão vem mostrando que as meninas são mais frequentemente infectadas que os meninos, e ainda não se conhece a razão para tal tendência (CARNEIRO-PROIETTI, 2006).

De grande importância foram evidências encontradas nos estudos realizados nas regiões hiperendêmicas do Japão, onde gestantes soropositivas se abstiveram

de amamentar e, como resultado, ocorreu um significativo decréscimo do número de novas infecções entre seus filhos (GOTUZZO *et al.*, 2000; KASHIWAGI , 2004).

A LLTA está associada com infecção vertical, principalmente através da amamentação natural (WILKS *et al.*, 1996). Assim, a prevenção da transmissão vertical poderia resultar em diminuição significativa de doenças graves associadas ao HTLV-1.

No Brasil, onde não existe uma avaliação nacional da transmissão vertical, a amamentação é uma prática comum, incentivada por organismos governamentais e não governamentais de saúde, podendo representar uma importante via de transmissão do vírus. Sabe-se que 0,7 a 0,9 % das gestantes de classe socioeconômica baixa, na cidade de Salvador, no estado da Bahia, são portadoras de HTLV (BITTENCOURT, 1998).

Assim como o HIV, o HTLV pode ser transmitido horizontalmente pelas vias sexual e parenteral, porém a diferença é que a eficácia da sua transmissão é menor que a do vírus da aids. No caso de transmissão por transfusão sanguínea, hoje reduzida pela triagem sorológica realizada nos hemocentros, estudos realizados com material recipiente das doações, comprovaram a infecção de 99 % dos recipientes que continham sangue com sorologia positiva para HIV e 60 a 70 % para os de HTLV. Também foi observado que a eficácia da transmissão diminuiu quando o sangue foi mantido armazenado por mais de uma semana. Além disso, transfusões de plasma fresco e crioprecipitados não são associadas com a transmissão do HTLV (GOTUZZO *et al.*, 2000).

A reutilização de equipamentos injetáveis, que é comum no compartilhamento por usuários de drogas, tem sido observada como importante rota de transmissão do HIV em países desenvolvidos e na América Latina. O HTLV-1 também pode ser transmitido por esta rota, porém com uma eficácia bastante reduzida. O HTLV-2 é

atualmente mais prevalente entre usuários de drogas destes países que o HTLV-1 (GOTUZZO *et al.*, 2000).

A aquisição do HTLV-1 por via sangüínea pode estar associada ao desenvolvimento de PET/MAH mais precocemente, algumas vezes após um período de incubação de alguns meses, considerado muito curto (OSAME *et al.*, 1986; GOUT *et al.*, 1990).

O HTLV-1 tem sido detectado no sêmem e nas secreções cervicais de pessoas infectadas. A relação sexual é reconhecidamente uma importante via de transmissão do vírus (GOTUZZO *et al.*, 2000). Estudos populacionais no Japão sugerem que a transmissão sexual do homem para a mulher é bem mais eficiente que no sentido inverso. Após dez anos de observação, 60 % das mulheres foram infectadas quando os casos índices eram homens. Em contrapartida, apenas de 0,1% a 1,0 % dos homens foram infectados quando os casos índices eram mulheres (KAJIYAMA *et al.*, 1986; GOTUZZO *et al.*, 2000). A carga viral do transmissor e o tempo de relação são diretamente proporcionais a ocorrência da transmissão (KAPLAN *et al.*, 1996).

Evidências epidemiológicas sugerem que a transmissão sexual do HTLV-1 é a principal via de transmissão que leva ao desenvolvimento posterior de PET/MAH. Essa teoria é apoiada pela predominância de PET/MAH no sexo feminino (MALONEY *et al.*, 1998) e pela atividade sexual iniciada mais cedo nos pacientes com PET/MAH quando comparados com portadores assintomáticos (KRAMER *et al.*, 1995).

No Brasil, estudo realizado na região metropolitana de Belo Horizonte (MG), a partir de doadores soropositivos, concluiu evidências de agregação familiar da infecção por HTLV-1 e HTLV-2. A transmissão sexual foi à via mais significativa, principalmente no sentido homem → mulher (48,8 %), já que no sentido mulher → homem foi de apenas 7 %. A transmissão vertical foi de 17,5 %, sendo que 73,5 % dos filhos infectados eram mulheres (CATALAN-SOARES *et al.*, 2004).

2.5 - Distribuição geográfica do HTLV

Aspectos epidemiológicos da infecção pelo HTLV-1 foram bastante estudados ao longo dos anos após a sua primeira descrição, sendo estabelecidos alguns parâmetros comuns na maioria dos relatos publicados. A infecção por HTLV-1/2 caracteriza-se pelo agrupamento em áreas geográficas definidas no mundo. A soroprevalência aumenta com a idade e predomina no sexo feminino (CARNEIRO-PROIETTI, *et al.*, 2002). As taxas médias de infecção por HTLV-1 na população variam de uma maneira geral, entre 1 e 15 % nas regiões endêmicas (MUELLER, 1991).

A distribuição geográfica do vírus está bem definida, despontando o sudeste do Japão, África central, Melanésia, ilhas do Caribe e América do Sul como as áreas de mais alta prevalência (BLATTNER *et al.*, 1982; ZANINOVIC *et al.*, 1994; PROIETTI *et al.*, 2005). As razões para o agrupamento bem delimitado, ou seja, a formação de *clusters* de infecção pelo HTLV-1, tal como acontece no caso da elevada ocorrência no sudoeste do Japão, mas com baixa prevalência nas regiões vizinhas da Coreia, China e Rússia oriental, ainda são desconhecidas. Fora das zonas de endemicidade, como na Europa e América do Norte, não existem focos evidentes da infecção por HTLV-1 e os casos encontrados geralmente procedem de regiões endêmicas (PROIETTI *et al.*, 2005).

As análises filogenéticas, baseadas na região LTR do genoma, classificam o HTLV-1 em quatro subtipos: 1a ou cosmopolita, endêmico em diferentes regiões geográficas na Europa, sul da América do Norte e na América do Sul, incluindo o Brasil (MIURA *et al.*, 1994); 1b ou da África Central, endêmico na África Central; 1c ou melanésico que é endêmico na Austrália e em Papua-Nova Guiné; e 1d, descrito como um subtipo isolado de pigmeus de Camarões e de um indivíduo do Gabão. O subtipo 1a ou cosmopolita consiste de quatro subgrupos: A – transcontinental; B – japonês que é endêmico no Japão e em áreas isoladas da América do Sul; C – oeste da África; e D – norte da África. O subgrupo transcontinental e do Oeste Africano

foram confirmados em vários países americanos (GESSAIN *et al.*, 2002; PROIETTI *et al.*, 2005).

Alguns pesquisadores advogam a hipótese do HTLV-1 ter se originado na África, por transmissão interespecífica a partir de primatas não-humanos, sendo trazido para as Américas pelos negros africanos, durante o período de tráfico de escravos nos séculos XVI e XVII. Outros defendem o ingresso nas Américas através do Estreito de Bering: partindo inicialmente do norte da Ásia, passando pela América do Norte, seguindo o rumo sul, se estabeleceram nas Américas Central e do Sul, especialmente no Caribe, nos Andes e na região Amazônica (ZANINOVIC *et al.*, 1990). As duas proposições têm sido igualmente consideradas (SANTOS *et al.*, 2005).

Na América do Sul, a distribuição do HTLV-1 prevalece no Brasil, Peru, Chile, Colômbia e em menor proporção na Argentina e Venezuela.

A distribuição mundial do HTLV-2, diferentemente do HTLV-1, predomina em tribos ameríndias, especialmente, nas Américas do Sul e Central onde a soroprevalência pode alcançar níveis de até 30 %, como também em pigmeus africanos do Zaire e Camarões. Nos países desenvolvidos, o HTLV-2 tem sido quase exclusivamente em usuários de drogas, muitas vezes coinfectados com HIV (FUJIYOSHI *et al.*, 1999; ISHAK *et al.*, 2003).

Existem dois subtipos principais de HTLV-2: HTLV-2a e HTLV-2b (DUBE *et al.*, 1993). O subtipo 2c, que seria uma variante do 2a, encontrado em indígenas da Amazônia, também pode ser encontrado na população urbana de Belém que é formada por 35% dessa etnia (VALINOTO *et al.*, 2002).

Um estudo de caracterização filogenética sobre os subtipos de HTLV-2 presentes em várias regiões urbanas do Brasil demonstrou a existência de um subtipo molecular distinto designado HTLV-2c, que filogeneticamente está

estreitamente relacionado com o protótipo subtipo norte-americano HTLV-2a, mas fenotipicamente é semelhante ao HTLV-2b. Essa diferenciação pode ser importante para um melhor entendimento do papel destes vírus na doença humana (EIRAKU *et al.*, 1996).

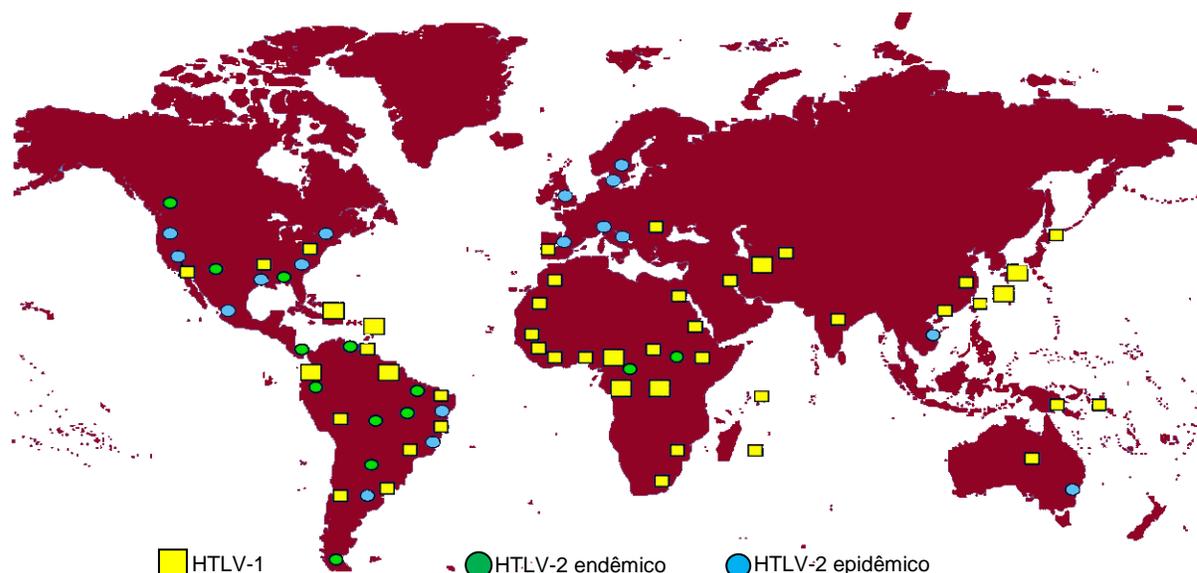


Figura 6 – Distribuição geográfica global do HTLV-1 e HTLV-2

Fonte: <http://www.genome.org> (modificada)

Para confirmar a segregação étnica e geográfica do HTLV-1 e HTLV-2 em populações nativas portadoras dos vírus na América do Sul, Fujiyoshi *et al.* (1999) realizaram um estudo soropidemiológico em várias populações desse continente, incluindo as portadoras de HTLV-1 distribuídas entre sete grupos étnicos, em áreas de elevada altitude nos Andes da Colômbia, Peru, Bolívia, Argentina e Chile, além de dois grupos étnicos nas ilhas Chiloe e da Páscoa; e portadoras de HTLV-2 distribuídas entre sete grupos étnicos em áreas de baixa altitude ao longo da costa atlântica da Colômbia, Orinoco, Amazônia, Patagônia e em um grupo étnico na ilha Chiloe.

As taxas de incidência de HTLV-1 e HTLV-2 foram heterogêneas entre os grupos étnicos, variando de 0,8 a 6,8% de soropositividade para HTLV-1 e de 1,4 a 57,9% de soropositividade para o HTLV-2.

Os principais focos de HTLV-1 foram encontrados entre os Aymara peruanos (1,6%), os Aymara (5,3%) e Quechua (4,5%) bolivianos, os argentinos de Puna (2,3%), e os chilenos de Atacama (4,1%), enquanto o principais focos de HTLV-2 foram encontrados entre os Kayapó do Brasil (57,9%), o Chaco paraguaio (16,4%), e os chilenos Alacalf (34,8%) e Yahgan (9,1%).

A distribuição geográfica dos focos, de HTLV-1 e HTLV-2, mostrou uma agregação de HTLV-1 em focos nas áreas de elevada altitude nos Andes e de HTLV-2 em focos nas áreas de planície da América do Sul. Os resultados da pesquisa sugerem que os nativos da América do Sul podem ser classificados em dois grandes grupos étnicos quanto ao status de portador dos vírus HTLV-1 e HTLV-2 (FUJIYOSHI *et al.* 1999).

No Brasil, até o momento não existe um estudo epidemiológico com bases populacionais e com metodologias adequadas sobre a infecção pelo HTLV-1 e HTLV-2 que permita conhecer sua real prevalência em nosso país (SANTOS *et al.*, 2005). A principal maneira de aferição da prevalência da infecção tem sido realizada pela triagem sorológica de doadores de bancos de sangue.

Estudo publicado por Catalan-Soares *et al.*, (2005), compilou dados oriundos de 27 hemocentros, localizados em áreas metropolitanas de todos os estados brasileiros e do Distrito Federal. Abrangeu um total de 6.218.617 sorologias (EIA), cujos resultados informaram uma distribuição heterogênea nas regiões e nas unidades da federação. A taxa média de soroprevalência variou entre 0,4/1000 em Florianópolis (SC) e 10/1000 em São Luiz (MA), caracterizando menor prevalência da infecção nas regiões metropolitanas do sul, ao contrário das regiões nordeste e norte

que apresentaram as maiores taxas de reatividade sorológica para HTLV do país (Figura 5).

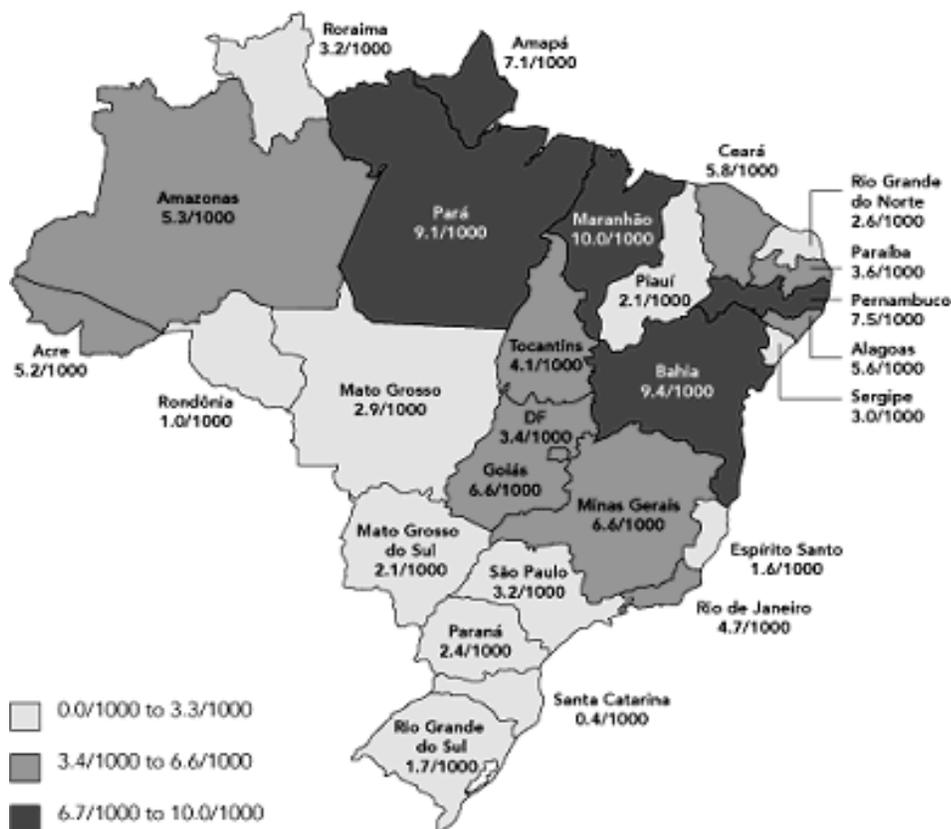


Figura 7 – Soroprevalência do HTLV em doadores de sangue no Brasil

Fonte: CATALAN-SOARES *et al.*, 2005

O único estudo de base populacional brasileiro encontrado na literatura, sobre a prevalência do HTLV-1, foi realizado através de pesquisa sorológica de anticorpos anti-HTLV pelo método ELISA, em Salvador-BA, com 1385 indivíduos aleatoriamente selecionados em 30 áreas sentinelas da capital baiana. A prevalência global de HTLV-1 foi 1,76% (23/1385). As taxas de infecção foram de 1,2% no sexo masculino e 2,0% para o feminino. Prevalência específica demonstrou uma crescente tendência linear com a idade e ninguém com menos de 13 anos de idade foi infectado (DOURADO *et al.*, 2003).

Alguns estudos realizados, em grupos bem delimitados, têm complementado as informações epidemiológicas no Brasil. As evidências de infecção por HTLV provieram inicialmente de inquéritos soropidemiológicos que incluíram a descrição da soroprevalência de 13,7% em índios Yanomami, com base apenas em resultados de ensaios imunoenzimáticos e a soroprevalência também elevada entre imigrantes japoneses, residentes no Mato Grosso do Sul (BRASIL/MS/SVS, 2004).

Inquéritos posteriores, valendo-se já de testes sorológicos confirmatórios (radioimunoprecipitação ou *Western blot*), demonstraram soroprevalências de 10% entre pacientes com aids em São Paulo, 4% entre homens que fazem sexo com homens no Rio de Janeiro e 9% entre profissionais do sexo no Rio de Janeiro e Minas Gerais; 1% entre portadores assintomáticos do HIV em São Paulo, 2,8% entre profissionais do sexo da cidade de Santos e 2% entre seus parceiros sexuais; 18,2% entre pacientes com doenças hematológicas no Rio de Janeiro e 35,2% entre usuários de drogas injetáveis na Bahia (BRASIL/MS/SVS, 2004).

Com base nos diferentes estudos sorológicos já conduzidos no país, estimou-se a existência de cerca de 750.000 portadores de infecção por HTLV no Brasil (BRASIL/MS/SVS, 2004).

O HTLV-2 é considerado endêmico em diversas populações indígenas do Brasil, com prevalências de 33,3% a 57,9% na tribo Kaiapó (MALONEY *et al.*, 1992; ISHAK *et al.*, 1995; FUJIYOSHI *et al.*, 1999); 12,2% na tribo Kraho (MALONEY *et al.*, 1992); 0,42% a 15,4% na tribo Tiryó (Shindo *et al.*, 2002, ISHAK *et al.*, 1995); 8,1% na tribo Mundukuru e 11,4% na tribo Arara do Laranjal (ISHAK *et al.*, 1995).

O Pará sempre tem sido posicionado entre os três primeiros estados de maior prevalência da infecção por HTLV nos relatos sobre a epidemiologia do vírus no Brasil. Artigo de revisão, publicado em 2002 por um grupo de estudos da Fundação Hemominas, estima que o Brasil possua o maior número absoluto de indivíduos infectados no mundo, com cerca de 2,5 milhões de infectados, colocando estado do Pará como o segundo de maior prevalência com 1,6 % (CARNEIRO–PROIETTI, *et al.*, 2002). Em pesquisa realizada pelo mesmo grupo, sobre a prevalência em doadores de sangue de todo o país, já citada neste trabalho, o Pará foi posicionado em terceiro lugar com prevalência de 0,91 % (CATALAN-SOARES, *et al.*, 2005).

Alguns estudos de prevalência têm sido realizados na região metropolitana de Belém. Em um deles, a pesquisa com duração de seis anos (1996 a 2001) identificou uma soroprevalência de 7,9 % (15/190), para anticorpos anti-HTLV-1/2, em pacientes com quadro de doença neurológica crônica progressiva (MACÊDO *et al.*, 2004).

Recentemente, em estudo de caracterização molecular do HTLV em 79 doadores soropositivos de Belém do Pará, todos os exemplares de HTLV-1 isolados agruparam-se com o subtipo Cosmopolita e as amostras de HTLV-2 analisadas agruparam-se com outras cepas já descritas como HTLV-2c. Entre as amostras de HTLV-2 analisadas, foi evidenciado pela primeira vez, na Amazônia Brasileira, um perfil molecular de infecção característico do subtipo HTLV-2b, desconhecendo-se qual foi a rota de entrada deste subtipo em Belém (SANTOS *et al.*, 2009).

No limite da literatura consultada, não foram encontrados dados que representem informações consistentes sobre a real prevalência das infecções por HTLV-1 e HTLV-2 no estado do Pará e em Belém, haja vista, que as populações pesquisadas sempre ficaram restritas a grupos de doadores de sangue, de sintomáticos ou de populações fechadas.

2.6 – Doenças Associadas ao HTLV

2.6.1 – Leucemia /Linfoma de Células T do Adulto (LLTA)

LLTA é uma doença leucêmica maligna agressiva que ocorre pela expansão clonal de células T CD4+ maduras do hospedeiro, e não pela replicação do vírus, em 1 a 5 % dos infectados pelo HTLV-1, com predomínio no sexo feminino e mais freqüente entre os 40 e 60 anos de idade, sugerindo um longo período de latência depois da infecção neonatal (BAZARBACHI & HERMINI, 2001; YASUNAGA & MATSUOKA, 2006). A expansão monoclonal é característica nos casos de LLTA, sendo a sua identificação fundamental para o diagnóstico da doença (TAKEMOTO *et al.*, 1994). Também é caracterizada por células tumorais pleomórficas com núcleos hipersegmentados, em formato de flor, chamadas "*flower cells*" (YASUNAGA & MATSUOKA, 2006).

Apresenta formas clínicas diversas que foram classificadas por Shimoyama (1991), em quatro modalidades baseadas na extensão da doença, tempo de evolução, alterações linfocitárias e bioquímicas.

Forma Latente

Forma mais benigna, com ausência de linfadenopatia, ascite (ou derrames cavitários) e sem envolvimento do fígado, baço, sistema nervoso central (SNC), gastrointestinal e ossos. Presença de 5% ou mais de linfócitos T anormais no sangue periférico e linfócitos normais em nível menor que 4000/mL. Ausência de hipercalcemia (nível de cálcio inferior a 2,74 mmol/L) e com lactato desidrogenase (DHL) no máximo até 1,5 vezes do limite superior normal.

No caso de menos de 5% de anormalidade dos linfócitos T no sangue periférico, deve existir pelo menos a comprovação histológica de infiltração na pele ou lesões pulmonares devem estar presentes.

Forma crônica

Linfoadenopatia e envolvimento de fígado, baço, pele e pulmão podem estar presentes. Ausência de ascite, derrame pleural ou comprometimento do SNC, ossos e trato gastrointestinal. Presença de linfocitose absoluta (4000/mL ou superior) com linfócitos T acima de 3500/mL e mais de 5% de linfócitos T anormais no sangue periférico da maioria dos casos. Ausência de hipercalcemia e DHL com valor de até duas vezes o limite superior normal.

Forma de Linfomatosa

Classificada como linfoma não Hodgkin, sua comprovação é realizada por histopatologia de linfonodos, apresentando ou não lesões extranodais. Ausência de linfocitose e os linfócitos T anormais são inferiores a 1 %.

Forma aguda

Forma leucêmica mais comum e mais agressiva da doença, caracterizada por infiltração de linfonodos, vísceras e pele por células malignas, assim como pela manifestação de lesões tumorais. Linfócitos circulantes anormais e células em forma de flor (*Flower cell*) geralmente são observados. Hipercalcemia, elevação de DHL e lesões líticas dos ossos são comuns.

O mesmo estudo realizado por Shimoyama (1991) observando 818 pacientes de LLTA, 448 femininos e 370 masculinos, com idade média de 57 anos. O tempo médio de sobrevivência para as três formas mais graves foi de 13,3 meses a partir do diagnóstico, sendo 6,2 meses para a forma aguda, 10,2 meses para a forma linfomatosa e 24,3 meses para a forma crônica. Para a forma latente, ou *smoldering*, 62,8 % dos pacientes ainda sobreviviam após quatro anos do início do estudo.

2.6.2 – Paraparesia Espástica Tropical / Mielopatia Associada ao HTLV-1 (PET/MAH)

É uma doença de evolução lenta na maioria dos casos, progressiva, cujos pacientes geralmente já apresentavam sintomas por anos antes do diagnóstico. Acomete três vezes mais o sexo feminino que o masculino, provavelmente como reflexo da maior proporção da infecção por HTLV na mulher (SPALTON, 1991).

Um estudo de meta-análise sobre 34 artigos publicados em 15 diferentes países, apresentando descrições clínicas relativas a 3008 portadores de PET/MAH, relatado por Castro-Costa *et al.* (2006), define sumariamente a caracterização típica da PET/MAH como: “Sorologia positiva para HTLV-1 e um quadro clínico insidioso crônico de Paraparesia Espástica não remitente, em paciente adulto, com sinais piramidais nos membros inferiores, associados com perturbações esfinterianas e alterações sensoriais leves”.

Relatório da OMS publicado em 1988 estabeleceu critérios diagnósticos clínicos e laboratoriais para a PET/MAH, apresentando uma descrição bem mais detalhada, exposta a seguir:

Um quadro clínico clássico de paraparesia espástica crônica nem sempre é observado na primeira consulta do paciente. Um único sinal ou sintoma físico pode ser uma evidência inicial. A doença é esporádica e ocorre principalmente em adultos, com predomínio no gênero feminino. Algumas vezes a PET/MAH apresenta uma característica familiar e excepcionalmente é observada na infância.

A instalação da doença é geralmente insidiosa, mas pode ser súbita. Apresenta evolução crônica da espasticidade, progride lentamente, mas em alguns casos permanece estável após o aparecimento. Uma queixa freqüente é a fraqueza dos membros inferiores, a maioria das vezes mais acentuada em localização proximal. Os distúrbios esfinterianos que comprometem a função urinária podem ser

precoces, mas a obstipação intestinal é geralmente tardia. São comuns a impotência sexual, algumas vezes precoce, e a diminuição da libido.

Sensações de dormência, formigamento, zumbido, ardência, pontadas (“agulhadas”) e outras parestesias, são mais presentes que sinais físicos objetivos. A dor lombar com irradiação para os membros inferiores ocorre com freqüência.

Sinais objetivos como o sentido da vibração está prejudicado, mas a propriocepção é geralmente preservada. Estão presentes a hiperreflexia dos membros inferiores, clonus e o sinal de Babinski. Nos membros superiores a paresia espástica geralmente está ausente, mas a hiperreflexia e os sinais de Hoffman e Tromner são freqüentemente positivos; o reflexo mandibular está exaltado em alguns pacientes.

Sinais de comprometimento cerebelar, surdez, atrofia óptica, nistagmo e tremores estão ausentes ou são raros. Também são raros: as convulsões, distúrbios cognitivos e demência.

Outras manifestações neuromusculares que podem estar associados com a PET/MAH são: atrofia muscular, fasciculações, polimiosite, neuropatia periférica, polirradiculoneuropatia, neuropatia craniana, meningite e encefalopatia sistêmica.

Algumas manifestações clínicas ou síndromes bem definidas, não neurológicas, podem acompanhar um quadro da PET/MAH, tais como: alveolite pulmonar, uveíte, síndrome de Sjögren, artropatia, vasculite, ictiose, crioglobulinemia, gamopatia monoclonal (GMSI) e excepcionalmente a LLTA.

O diagnóstico é firmado pela presença de antígenos ou anticorpos de HTLV-1 no sangue periférico ou líquido cefalorraquidiano (LCR), o qual pode apresentar leve pleocitose linfocítica e aumento leve ou moderado de proteínas. Linfócitos lobulados podem estar presentes tanto no sangue como no LCR. Em associação com a clínica

do paciente, o isolamento do HTLV-1 no sangue ou LCR é o principal exame laboratorial para fechar o diagnóstico de PET/MAH, desde que se disponha de um serviço com condições para a sua realização (OSAME, 1990; ARAÚJO & SILVA, 2006; CASTRO-COSTA *et al.*, 2006).

Os portadores de HTLV assintomáticos ou pouco sintomáticos constituem o grupo problema de real desafio diagnóstico, portanto, todas as queixas dos pacientes devem ser valorizadas no sentido de aprofundar a investigação. Por outro lado, pelo fato da doença se manifestar a partir da quarta década de vida, outras doenças degenerativas dificultam o diagnóstico da PET/MAH por apresentarem sinais e sintomas semelhantes, exigindo o estabelecimento de um bom diagnóstico diferencial (RIBAS & MELO, 2002).

2.6.3 - Dermatite Infectiva associada ao HTLV-1 (DIH)

Uma forma de eczema infantil extenso e infectado, de localização preferencial na face, couro cabeludo e pescoço, sem associação com atopia ou história familiar, foi descrita na Jamaica por Sweet (1966), sendo por ele denominada como dermatite infectiva. Vinte e quatro anos depois, La Grana *et al.*, (1990) relataram a clara associação dessa entidade com a infecção por HTLV-1 (LENZI *et al.*, 1996; BITTENCOURT & OLIVEIRA, 2001), e posteriormente estabeleceram critérios de diagnósticos baseados em características clínicas e laboratoriais (quadro 3)

Quadro 2 - Critérios de diagnóstico da DIH

Critérios maiores	Critérios menores
1. Eczema do couro cabeludo, pavilhão auricular, pálpebras, pele paranasal, pescoço, axilas e/ou região inguinal.	1. <i>Rash</i> papular fino generalizado.
2. Coriza crônica, com formação de crostas nas narinas e ausência de rinite.	2. Cultura de material obtido na região anterior das narinas ou da pele de outros locais positiva para <i>Staphylococcus aureus</i> ou <i>Streptococcus</i> beta-hemolítico.
4. Dermatite crônica, rapidamente responsiva aos antibióticos; entretanto, há recidiva precoce após a interrupção do tratamento.	3. Anemia.
5. Início precoce na infância.	4. Elevação da velocidade de eritrossedimentação.
3. Sorologia positiva para o HTLV-1	5. Linfadenopatia generalizada com linfadenite dermatopática.
	6. Hiperimunoglobulinemia (IgD e IgE).
	7. Elevação das contagens de células CD4+, CD8+ e da razão CD4/CD8
Obs: É obrigatória a inclusão dos itens 1,2 e 5 dos critérios maiores e o envolvimento de pelo menos 2 áreas para preenchimento do critério 1.	

Fonte: LA GRENADE et. al. 1998.

O diagnóstico diferencial da DIH na infância deve ser realizado principalmente com dermatite atópica e, quando a criança entra na puberdade, com a dermatite seborréica (BITTENCOURT & OLIVEIRA, 2001).

Até hoje, a DIH é a única dermatopatia especificamente associada com a infecção pelo HTLV-1, entretanto, diversos relatos acusam a presença de lesões dermatológicas em infectados pelo vírus, especialmente, em portadores de LLTA ou PET/MAH, mas também em assintomáticos.

Baseado em classificações anteriores de Rueda & Blank (1996) e La Grenade (1998), Nobre *et. al.*, (2004), classificaram as lesões dermatológicas em pacientes infectados por HTLV-1 em três grupos: a) Lesões diretamente provocadas pelo HTLV-1, subdivididas em neoplásica e não neoplásicas; b) Lesões indiretamente causadas

pelo HTLV-1, que são as provocadas por imunossupressão, produção de citocinas, alterações neurológicas e outros mecanismos indiretos: c) Lesões inespecíficas.

Nos casos LLTA podem ser identificados vários tipos de lesões cutâneas: máculas, pápulas, placas, nódulos, eritrodermias, tumorações, dermatofitose, escabiose, que predominam na forma subaguda da doença e podem ser difusas ou localizadas, existindo também uma forma cutânea isolada da LLTA. Diante de um portador de HTLV-1, deve-se levar em conta que dermatopatias podem ser pródromos da LLTA.

As lesões predominantes nos casos de PET/MAH são: xerose e ictiose. Mas também são citadas candidíase, eritema palmar e malar, lesões relacionadas à imobilidade (escaras, dermatite perineal), dermatofitoses e foliculite decalvante. Em portadores assintomáticos: xerose, ictiose, dermatite seborréica, vitiligo, escabiose, dermatofitoses. Todas as lesões dermatológicas descritas poderiam motivar a suspeição da infecção pelo HTLV-1 (NOBRE *et al.*, 2005).

2.6.4 – Uveíte

Manifestações oculares têm sido descritas em indivíduos infectados pelo HTLV-1, incluindo as infecções oportunistas e as infiltrações tumorais do olho e órbita em pacientes com LLTA, alterações microvasculares retinianas, distúrbios inflamatórios intra-oculares, degeneração retinocoroidal e ceretoconjuntivite seca em pacientes com PET/MAH e uveítes associadas aos portadores assintomáticos de HTLV (YAMAMOTO *et al.*, 1999).

Os casos de uveíte associados ao HTLV, estudados geralmente em portadores soropositivos, são caracterizados pelo envolvimento de pessoas entre 20 e 49 anos, predominantemente do sexo feminino, com sintomas funcionais moderados, preponderância de uveíte intermediária com resposta a corticoterapia

local ou sistêmica. O prognóstico é bom e o intervalo entre os surtos varia de poucas semanas até vários anos. As afecções oculares mais frequentemente observados, em pesquisa realizada na Martinica com 200 pacientes infectados pelo HTLV-1, foram uveíte, ceratoconjuntivite seca e queratite intersticial, podendo ou não estar associadas com a PET/MAH (MERLE *et al.*, 2002).

2.6.5 – Estrongiloidiase

Um estreito relacionamento entre estrongiloidiase e infecção pelo HTLV-1 tem sido relatado em áreas endêmicas das duas doenças. Esta associação se deve ao decréscimo imunológico contra o *Strongyloides stercoralis* nos pacientes coinfectados (HIRATA *et al.*, 2006).

Uma resposta imune do tipo Th1 com alta produção de interferon- γ (IFN- γ), resultante da infecção pelo HTLV-1, inibe as defesas contra o *Strongyloides stercoralis* diminuindo síntese de IL-4, IL-5, IL-13 e IgE específica contra o parasita, que fazem parte de uma resposta imune Th2 típica de combate as helmintíases. Este quadro, que também pode resultar em um decréscimo de eosinófilos, favorece a formas mais severas de strongyloidose e a falha terapêutica contra o parasito (HIRATA *et al.*, 2006; PORTO *et al.*, 2002).

Formas clínicas atípicas de estrongiloidiase foram relatadas no Brasil, como um caso de infertilidade masculina devido a infestação do aparelho genito-urinário, com a identificação de larvas e verme adulto fêmea do parasito no esperma do paciente (PORTO *et al.*, 2005) e outro sob a forma de uma gastrite grave, com o encontro de larvas em material da mucosa gástrica, colhido por endoscopia. Ambos não apresentaram eosinofilia, mas sim a ausência de eosinófilos no segundo caso (LAMBERTUCCI *et al.*, 2003).

2.7 – Fisiopatogenia

Nos estudos sobre a patogênese de doenças associadas ao HTLV-1 tem sido explorada a influência de fatores biológicos específicos do vírus e os que derivam do hospedeiro, bem como a rota inicial da infecção, a carga proviral e o tipo de resposta imune apresentada (BARMARK *et al.*, 2002).

O entendimento dos eventos celulares e moleculares, que acompanham a infecção pelo HTLV, é essencial para esclarecer as diferenças entre os mecanismos de patogênese que levam para uma ou para outra doença, ou seja, definir quais os fatores que determinam se o infectado irá desenvolver LLTA, PET/MAH ou permanecerá assintomático, e quais são as diferenças nos processos patogênicos dessas doenças. Estudos com esse objetivo, tem sido direcionados ao esclarecimento das ações de proteínas codificadas na região pX do genoma viral, especialmente a proteína TAX (40 KDa fosfoproteína) que desempenha um significativo papel na replicação viral e na transformação de células do hospedeiro (BARMARK *et al.*, 2002).

2.7.1 – Fatores virais

A proteína Tax é um fator crítico para ativação do genoma e atua como transativador transcricional, aumentando a expressão gênica viral, através da interação da terminação 5' do genoma proviral com fatores celulares. Interage também com fatores de transcrição celular e de sinalização molecular para reforçar ou reprimir a expressão gênica celular (BARMARK *et al.*, 2002).

A regulação gênica celular aberrante provocada pela proteína Tax contribui para a patogênese de doenças induzidas pelo HTLV-1. Essa atividade de Tax afeta a expressão de vários fatores que tornam produtiva a replicação viral e a transformação celular observada na LLTA. Aumenta a expressão de várias citocinas (IL-2, IL-2R α , IL-15), de receptores envolvidos na proliferação e crescimento de células e a

expressão de vários fatores de transcrição de proto-oncogenes. Inibe supressores de tumor como: P16INK4a, p15INK4b e hDlg e também a expressão celular de genes envolvidos no reparo de DNA e de apoptose, bem como reprime a expressão dos fatores de transcrição p18INK4c e p53 (BARMARK *et al.*, 2002).

A combinação do aumento de fatores de indução do crescimento e a diminuição de fatores de reparo de DNA e de apoptose, nas células infectadas pelo HTLV-1, favorece o desenvolvimento de transformações das células T e a conseqüente gênese da LLTA (BARMARK *et al.*, 2002).

Considerando a raridade da ocorrência de ambas as doenças (PET/MAH e LLTA) no mesmo portador de HTLV-1, supõe-se que cepas do vírus teriam comportamentos distintos e poderiam ser neuropatogênicas ou leucemogênicas, mas estudos nesse sentido não foram conclusivos (BANGHAM, 2000; TILIMANN *et al.*, 1994).

Provirus encontrados no SNC de pacientes com PET/MAH apresentavam ausência de uma porção do gene *Tax*, sugerindo o papel de mutantes *Tax* defeituosos na gênese da PET/MAH (KIRA *et al.*, 1984). Outros estudos demonstraram a existência de mutantes de escape *Tax* durante o desenvolvimento de LLTA em alguns pacientes. Análises filogenéticas revelaram dois subgrupos de genes *Tax*, um deles significativamente incidente nos casos de PET/MAH quando comparado com a LLTA ou portadores assintomáticos (FURUKAWA *et al.*, 2000).

Estudo da seqüência *Tax* do HTLV-1 de gêmeos homozigotos, sua mãe e irmão, todos infectados e com PET/MAH, indicou uma árvore de infecção dos indivíduos com uma seqüência *Tax* consensual compartilhada. O exame da seqüência *Tax* de outros gêmeos homozigotos infectados e assintomáticos, diferiu em cinco posições de nucleotídeos, incluindo quatro substituições que resultaram em trocas de aminoácidos incorporados dentro da proteína correspondente (NAKANE *et al.*, 2000).

Desde a descoberta do HTLV-1, tem havido avanços significativos para a compreensão sobre a imunologia e oncogênese relacionadas à infecção pelo vírus. No entanto, o mecanismo preciso da oncogênese ainda não foi determinado. Recentes e intensas pesquisas sobre o gene *antisense* HBZ renderam uma nova e importante visão no processo da patogênese viral: O gene HBZ (*basic leucine zipper protein*) parece ser o único gene viral que está constantemente expresso em células infectadas por HTLV-1 e células da LLTA; Os dados são consistentes sobre o HBZ desempenhar um papel crítico na proliferação das células infectadas, bem como transformá-las em células da LLTA. Portanto, abordagem terapêutica direcionada contra HBZ representa uma perspectiva promissora para o tratamento da LLTA, bem como para a PET/MAH (MATSUOKA & GREEN, 2009).

Por outro lado, SAITO *et al.*, (2009) quantificaram os níveis de expressão de mRNA do HBZ e da Tax no sangue periférico de 56 pacientes de PET/MAH. A carga de mRNA do HBZ, mas não da Tax, foi positivamente correlacionada com a severidade da doença e com concentração neopterinina no LCR de pacientes com PET/MAH. Além disso, a expressão do mRNA HBZ nas células infectadas por HTLV-1 diminuiu após o tratamento bem sucedido para PET/MAH, com imunomoduladores. Estes resultados sugerem que a expressão do HBZ “in vivo” desempenha um papel na patogênese da PET/MAH (SAITO *et al.*, 2009).

2.7.2 – Fatores do Hospedeiro

Determinados alelos de HLA estão ligados com a proteção contra o desenvolvimento de HAM/TSP, enquanto outros são relacionados a um aumento do risco de LLTA (BARMARK *et al.*, 2002).

Indivíduos que possuem moléculas de MHC da classe I que predispõe a LLTA (HLA-A*26, HLA-B*4002, HLA-B*4006 e HLA-B*4801) têm incapacidade no reconhecimento de 59 diferentes peptídeos Tax do HTLV-1, não estando habilitados a

gerar uma eficiente população de linfócitos T citotóxicos (CTLs). Essa ausência dos CTLs Tax específicos resulta em acentuada diminuição da morte de células T infectadas, ocasionando suas sobrevivências e eventuais transformações (YASHIKI *et al.*, 2001).

As moléculas do MHC da classe I que predisõem a PET/MAH têm uma grande capacidade de ligação com peptídeos Tax. Os pacientes, neste caso, montam uma forte resposta CTLs sobre esta proteína imunodominante. Essa eficiente resposta provoca lise de células infectadas com HTLV-1, incluindo linfócitos T CD4+ e elimina células com potencial de tornarem-se leucêmicas. A população eficiente de CTLs Tax específicos pode provocar a lise de células alvo infectadas e de populações celulares circunvizinhas residentes no SNC, favorecendo o processo patológico da PET/MAH (JACOBSON *et al.*, 1990).

Estudos indicam que o alelo HLA-A*02 protege contra o desenvolvimento de PET/MAH (JEFFREY *et al.*, 1999), mas outro estudo, conflitante, demonstra que a frequência do alelo HLA-A*02 não tem significativa diferença em portadores assintomáticos do vírus (YASHIKI *et al.*, 2001). Por outro lado, o alelo HLA de classe II, HLA-DR*010 parece aumentar o risco de PET/MAH, mas esta predisposição foi observada apenas em pacientes que careciam do alelo protetor HLA-A*02 (JEFFERY *et al.*, 1999).

2.7.3 – Influência da rota inicial da infecção

Estudos experimentais sugerem que rota inicial de exposição ao HTLV-1 através do sangue periférico está correlacionada com casos de PET/MAH e a exposição ao vírus através das mucosas favorece a gênese da LLTA (OSAME *et al.*, 1990; KANNAGI *et al.*, 2000)

Quando inoculados, oral ou intravenosa, com HTLV-1 (linhagem celular MT-2), ratos imunocompetentes tornam-se persistentemente infectados. Todos os

inoculados de forma intravenosa produziram níveis significativos de anticorpos anti-HTLV-1 e geraram uma resposta proliferativa de células T contra o vírus. Esta resposta não ocorreu nos inoculados pela via oral (KANNAGI *et al.*, 2000).

Os resultados indicam que a exposição por mucosa, não induz a uma resposta imune, tanto humoral quanto celular. Isto pode ocasionar a sobrevivência e eventual transformação da população de células infectadas conduzindo a gênese leucêmica relacionada com a LLTA.

Uma forte resposta imune antiviral na inoculação intravenosa em ratos conduz a destruição de células alvo infectadas com HTLV-1, incluindo células T CD4+ e células residentes no SNC. O resultado final deste processo gera uma consistente inflamação e destruição celular característica de doença neurodegenerativa induzida pelo HTLV-1 (BARMARK *et al.*, 2002).

2.7.4 - Resposta imune ao HTLV-1 e carga proviral

Pacientes de PET/MAH apresentam altos níveis de anticorpos anti-HTLV tanto no soro como no LCR. CTLs precusores Tax específicos foram encontrados em níveis de 40 a 280 vezes superior em pacientes com PET/MAH que em portadores assintomáticos de HTLV-1 (ELOOVARA *et al.*, 1993). Consistente com este achado, pacientes com PET/MAH exibem um aumento da resposta CTL CD8+, sendo a maioria específica para Tax. Estes CTLs CD8+ foram ausentes em pacientes sem doenças neurológicas (JACOBSON *et al.*, 1990).

Não foi definida uma correlação entre a expansão de células T CD8+ e a carga do DNA proviral. A atividade de CTLs CD8+ Tax específica tem sido demonstrada, tanto no sangue periférico como no LCR dos pacientes com PET/MAH (GRETEN *et al.*, 1998).

Os níveis de CTLs CD8+ *Tax* específica são 2,5 vezes superior no LCR, sugerindo um papel na mediação da inflamação e destruição celular dentro do SNC. A longevidade *Tax* específica destes linfócitos foi observada, de forma consistente, durante nove anos em um paciente de 19 anos acompanhado desde o início dos sintomas (GRETEN *et al.*, 1998).

Análise imunohistoquímica da medula espinhal demonstrou que a maior atividade das CTLs está presente nas lesões inflamatórias ativas (LEVIN *et al.*, 1997). Se o HTLV-1 infecta células do SNC, CTLs *Tax* específicas podem matar diretamente as células que estão expressando a proteína *Tax*. As células neuronais podem ser mortas por um mecanismo onde a expressão de citocinas tóxicas inflamatórias induz a apoptose de células vizinhas não infectadas. CTLs *Tax* específicas também podem matar populações de células residentes no CNS por expressão de uma determinante reação cruzada celular (BARMARK *et al.*, 2002).

A carga de DNA proviral está aumentada tanto na PET/MAH como na LLTA se comparada com portadores assintomáticos do HTLV-1 (MATSUZAKI *et al.*, 2001). Pacientes com PET/MAH apresentam um significativo aumento de 10 a 100 vezes no DNA proviral dentro dos PBMCs (KIRA *et al.*, 1991). Entretanto, um pequeno número de pacientes desenvolve PET/MAH mesmo com uma baixa carga proviral. Isto, provavelmente, se deve a fatores do hospedeiro que influenciam na resposta imune, como o haplótipo do HLA (NAGAI *et al.*, 1998).

2.8 – Abordagem clínica

A maioria dos indivíduos infectados pelo HTLV não desenvolverá doença, permanecendo assintomática pelo resto de suas vidas. Esse fato tem implicações importantes no aconselhamento, que deverá ser esclarecedor quanto à diferenciação do vírus com o HIV, como também na avaliação prospectiva dessa população.

Conforme orientações do Guia de Manejo Clínico do Paciente HTLV publicado em 2004, pelo Ministério da Saúde, os portadores do vírus devem ser submetidos a anamnese, exame físico geral e avaliação neurológica sumária objetivando a identificação de manifestações precoces de doenças (adenomegalias, hepatoesplenomegalia, lesões cutâneas, síndrome do olho seco, alterações de força muscular, dos reflexos, da sensibilidade e dos esfíncteres). Caso os exames clínico e neurológico sejam normais, na ausência de sintomas, os portadores devem ser reavaliados a cada 6-12 meses. Na detecção de sintomas e/ou sinais sugestivos de doença associada a HTLV, recomenda-se o encaminhamento dos pacientes à serviços especializados em hematologia, neurologia, oftalmologia ou dermatologia, dependendo dos achados encontrados.

Na avaliação, recomenda-se a realização do Hemograma, buscando identificar a presença de linfocitose, com ou sem leucocitose, eosinofilia ou identificação de atipias linfocitárias, como a presença de “Flower cell”. Outros exames que devem ser realizados são: a) Dosagem sérica de desidrogenase láctica (DHL) e cálcio; b) Raios-X de tórax, para verificar a existência de massas mediastinais; c) Exame parasitológico de fezes (ênfatizando a pesquisa de *Strongyloides stercoralis*).

2.9 – Diagnóstico sorológico e molecular

O diagnóstico rotineiro da infecção causada pelo HTLV-1 baseia-se na detecção sorológica de anticorpos específicos para componentes antigênicos das diferentes porções do *core* e envelope do vírus.

O algoritmo recomendado pelo Ministério da Saúde preconiza a utilização de testes imunoenzimáticos com amostras de soro em duplicata, técnica simples que apresenta alta sensibilidade e pode ser automatizada para a testagem simultânea de grande número de soros. No entanto a sensibilidade pode variar dependendo da base antigênica empregada na reação (COSSEN, *et al.* 1992). As reações

imunoenzimáticas preferenciais são as que utilizam lisados virais de HTLV-1, como substrato antigênico, acrescidos de antígenos de HTLV-2, já que estes lisados isoladamente apresentam menor sensibilidade para detectar anticorpos contra o epítopo recombinante.

Estudos de prevalência devem levar em conta as diferenças na idade, sexo e perfil de risco e composição da população estudada. Até a década de 1990, a maioria dos ensaios sorológicos não discriminava o cruzamento entre anticorpos para HTLV-1 e HTLV-2, sendo utilizado o termo HTLV-1/2 nos estudos realizados. Também foi observado um fenômeno de falsa soropositividade biológica, particularmente na África, com EIAs reativas e padrão indeterminado do Western Blot, que pode ser falsamente interpretado como positivo (MAUCLERE *et al.*, 1997). Este fenômeno tem sido atribuído à possível reação cruzada com antígenos da malária (MAHIEUX *et al.*, 2000).

Como os ensaios imunoenzimáticos, estão sujeitos a freqüentes reações falso-positivas (ZEHENDER *et al.* 1997; CATERINO-DE-ARAUJO *et al.*, 1998; POIESZ *et al.*, 2000), o imunodiagnóstico do retrovírus depende de confirmação da soro-reatividade, através de *Western blot* ou da reação em cadeia mediada pela polimerase (PCR).

Os testes de *Western blot* participantes no algoritmo de investigação sorológica utilizam como antígeno o lisados viral total, acrescido de epítopo imunodominante recombinantes, correspondentes à porção N-terminal da proteína transmembrana (gp21) do HTLV1/2 (peptídeos r21-e e GD21-I). Esses testes apresentam alta sensibilidade para detectar anticorpos contra o epítopo recombinante. O emprego do peptídeo recombinante GD21-I diminuí a freqüência de reações inespecíficas e a ocorrência de resultados falso-positivos, sendo método de escolha para o diagnóstico confirmatório de infecção por HTLV-1/2 (VARMA *et al.*, 1995).

São considerados soropositivos os indivíduos nos quais são detectados anticorpos contra antígenos do *core* (anti-p24) juntamente com anticorpos contra glicoproteínas do envelope (r21-e, gp46 ou gp61/68) nos testes confirmatórios. Os indivíduos indeterminados são aqueles que apresentam anticorpos séricos que reagem com antígenos de HTLV1/2, mas com padrão de reatividade diferente do acima descrito para soropositivos. Os negativos são aqueles cujos soros não reagem com antígenos de HTLV (SANTOS & LIMA, 2005; CARNEIRO-PROIETTI, 2006)

O diagnóstico molecular representa o mais eficiente meio de confirmação e distinção entre as infecções por HTLV-1 ou HTLV-2, já que o *Western blot* nem sempre define o tipo da infecção e algumas vezes apresenta resultados indeterminados. É especialmente indicado para a identificação de lactentes infectados por transmissão vertical, a partir de mães soropositivas, já que as provas sorológicas não permitem descartar a presença de anticorpos maternos transferidos pela via transplacentária ao sangue das crianças (NYAMBI *et al.*, 1996).

Os testes moleculares são baseados na pesquisa de seqüências genômicas provirais em células mononucleares periféricas lisadas enzimaticamente pela proteinase K. São técnicas de amplificação de segmentos genômicos através da reação em cadeia da polimerase conhecida como PCR, nas quais são utilizados iniciadores (*primers*) capazes de estabelecer diagnóstico diferencial entre as infecções por HTLV-1 e por HTLV-2, ou *primers* específicos capazes de permitir a amplificação exclusiva de HTLV-1 ou de HTLV-2. No próximo passo, é realizada a eletroforese dos produtos genômicos amplificados em gel de agarose e os fragmentos amplificados de DNA podem ser visualizados diretamente no gel de agarose, corados com brometo de etídio, que é um fluorocromo capaz de se ligar aos ácidos nucléicos e emitir fluorescência quando irradiado por luz ultravioleta (SANTOS & LIMA, 2005).

Os estudos de subtipagem molecular do vírus constituem uma importante ferramenta para fins epidemiológicos (URETA-VIDAL *et al.*, 1994), Os subtipos podem ser bem definidos pela construção de árvores filogenéticas, utilizando seqüências *LTR*

e *env*, amplificadas através da técnica da PCR ou através de outra técnica denominada RFLP (*restrict fragment length polymorphism*), que utiliza enzimas de restrição para a clivagem dos fragmentos seqüenciados pela PCR em pontos específicos, gerando um padrão de fragmentos menores que irão caracterizar cada subtipo viral.

Vários métodos foram descritos para detectar e quantificar os produtos da PCR visando minimizar a manipulação das amostras. A quantificação em tempo real dos produtos da PCR mede o aumento de intensidade da fluorescência emitida pelo brometo de etídio durante a amplificação, através de detecção por uma câmara CCD (*charge couple device*), no entanto, além de identificar o produto amplificado, também detectam produtos inespecíficos intercalantes de DNA, tais como dímeros de *primers*, dificultando a obtenção de dados precisos (SANTOS & LIMA, 2005).

O avanço tecnológico trouxe o sistema TaqMan, que é altamente específico, desenvolvido em equipamentos modernos capazes de detectar fluorescência do produto genômico amplificado em tempo real. Estes aparelhos possuem *laser* de argônio que excita os elétrons dos fluoróforos, gerando sinal luminoso que é captado por fibras ópticas e depois separado nos diferentes comprimentos de ondas que o compõem em um espectrógrafo. Os feixes luminosos são detectados por uma câmara CCD que transmite o sinal coletado para um computador com *software* específico para análise dos dados (SANTOS & LIMA, 2005).

As técnicas convencionais de diagnóstico sorológico da infecção não são totalmente satisfatórias, pois falham na detecção de infecção recente, onde a resposta imune ainda está se desenvolvendo e anticorpos específicos nem sempre estão presentes. Os testes de detecção de ácido nucléico não apresentam este problema, pois o DNA encontra-se presente em muitas células infectadas. A técnica preferencialmente escolhida para o diagnóstico da infecção por HTLV deveria ser aquela suficientemente sensível e específica, para detecção de baixos níveis de infecção e para evitar resultados falso-positivos (SANTOS & LIMA, 2005).

2.10 – Tratamento

Diversas tentativas de tratamento específico contra o vírus, realizadas em pacientes sintomáticos, não obtiveram o sucesso desejado. Algumas drogas utilizadas foram: a) Interferon α - citocina com ação antiviral com resultados variáveis; b) Danazol - hormônio androgênio, de ação imunomoduladora, que apresentou apenas melhora transitória; c) Pentoxifilina - antiagregante celular, diminui a produção de interferon alfa, não teve eficácia; d) Zidovudina (AZT) - antiretroviral, inibe a transcriptase reversa, cujos resultados foram inconclusivos (RIBAS & MELO, 2002).

Importante ainda é avaliar a presença de coinfeções que possam influir na evolução e/ou compartilhar opções de tratamento. No caso da coinfeção com o vírus da hepatite C, cujo tratamento inclui interferon-alfa, a sua instituição contemplaria nos dois aspectos sem excluir abordagens específicas (CARNEIRO-PROIETTI *et al.*, 2002). Na coinfeção com HIV, onde a mielopatia é mais freqüente que na infecção exclusiva por HIV (mielopatia vacuolar), bem como na infecção exclusiva por HTLV-1, com taxa de ocorrência dez vezes superior que a última. O uso de um esquema antiretroviral de alta eficácia (HAART) tem impacto terapêutico clínico significativo (RIBAS & MELO, 2002)

2.10.1 - Tratamento da PET/MAH

Na PET/MAH a abordagem farmacológica, em qualquer dos sistemas orgânicos envolvidos, restringe-se ao tratamento sintomático.

Os medicamentos indicados para controlar a espasticidade incluem o baclofeno que é derivado do GABA, transmissor inibitório, lipofílico e por isso de fácil penetração no SNC; como agonista seletivo de receptores GABA- α pré-sinápticos, inibe a recaptação de aspartato e glutamato e age seletivamente sobre a medula espinal, inibindo a ação mono e polissináptica dos neurônios motores. A dose varia de 15 a 80 mg/dia, via oral, iniciando-se com as doses menores e aumentando-se

progressivamente, observando-se os efeitos terapêuticos e adversos, que podem incluir sonolência, confusão mental, distúrbios de comportamento e dispépticos. Os derivados benzodiazepínicos possuem ação ansiolítica e sedativa, induzem relaxamento muscular ao potencializar, seletivamente, os efeitos do GABA sobre os receptores GABA- α , em doses que devem ser individualizadas. O diazepam é o medicamento mais utilizado, em dosagens que variam de 10 a 40 mg/dia, pela via oral. Os derivados imidazólicos, como a tizanidina, possuem ação agonista alfa-2 noradrenérgica para receptores medulares e a dose oral diária varia de 2 a 12mg (RIBAS & MELO, 2002).

Os mecanismos envolvidos na dor neuropática crônica permanecem incertos; sugere-se a atividade espontânea de neurônios sensoriais lesados na medula espinhal que se tornam anormalmente sensíveis. O tratamento da dor com apenas uma droga tem sido insuficiente para promover alívio. Os antidepressivos tricíclicos (Amitriptilina, nortriptilina ou imipramina) potencializam o efeito de analgésicos. Os anticonvulsivantes, como a carbamazepina e a gabapentina, representam boa alternativa nos casos em que outros medicamentos não reduziram a dor. Nos distúrbios miccionais, medicamentos específicos, como oxibutina, propantelina e imipramina, podem exercer um controle satisfatório (RIBAS & MELO, 2002).

A fisioterapia é uma importante medida terapêutica coadjuvante para controle da espasticidade, manter a atividade e a força da musculatura, estimular o bom funcionamento esfinteriano e propiciar uma melhora da qualidade de vida (RIBAS & MELO, 2002).

Ao lado dos sintomas dolorosos, da disfunção vesical e intestinal e da disfunção erétil, o paciente pode apresentar uma piora lenta e progressiva na qualidade da marcha, que restringe suas chances de enfrentar os desafios da vida diária. Os possíveis ganhos com a reabilitação melhoram a qualidade de vida e diminuem a morbidade da doença. Os exercícios ativos e passivos melhoram a espasticidade, o equilíbrio e preservam a integridade articular. A utilização de órteses

ou auxílios (cajados, bengalas, andadores), para melhorar a dembulação, restituem ao indivíduo o convívio de sua família e promove seu melhor desempenho, favorecendo a sua readaptação às exigências da comunidade. O indivíduo confinado à cadeira-de-rodas aprende a se locomover com desenvoltura, a se transferir sozinho da cadeira para outros locais (cama, banheiro, poltrona), promovendo a sua independência e aumentando a auto-estima (RIBAS & MELO, 2002).

2.10.2 – Tratamento da LLTA

O mau prognóstico da LLTA advém da resistência intrínseca das células leucêmicas a terapia convencional e da associação com severa imunossupressão. Os três principais fatores prognósticos são: elevação dos níveis séricos de lactato desidrogenase (DHL), elevada contagem de leucócitos e o status de má performance do tratamento, devido resistência à quimioterapia (SHIMOYAMA, 1992), mas, na verdade, a sobrevivência está diretamente correlacionada com o subtipo da LLTA.

A proposta de tratamento da LLTA tem sido baseada em hipóteses fisiopatológicas e incluí estudos das implicações terapêuticas de drogas antiretrovirais, anticorpos monoclonais, drogas anti-angiogênicas, imunoterapia celular e compostos capazes de ativar varias vias de transdução do sinal (BAZARBACHI & HERMINI, 2001; CARNEIRO-PROIETTI, 2006).

Protocolos clínicos de tratamento das formas aguda e linfomatosa, realizados através de quimioterapia envolvendo combinações de diferentes anti-neoplásicos (vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina, metrotaxate, bleomicina, etc..), associada ou não a corticosteroides, obtiveram resultados limitados (BAZARBACHI & HERMINI, 2001).

Em um ensaio clinico com a combinação de AZT e interferon- α , usada no tratamento de formas agudas e linfomatosas de LLTA de 19 pacientes, os autores concluíram que esta associação é bastante ativa, melhorando o prognóstico de

sobrevivência, inclusive nos casos onde a quimioterapia citotóxica havia falhado. Sugeriram o uso otimizado dessa combinação e o estudo de seus mecanismos de ação, que precisavam ser determinados (PARKASH *et al.*, 1995).

A quimioterapia nas formas crônica e *Smouldering* parece causar mais danos que benefícios, devido acentuar a deficiência imune já instalada. A combinação de AZT e interferon- α pode ser útil e deve ser avaliada. Neste grupo é essencial o uso de medidas profiláticas contra a instalação de infecções oportunistas como a pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* (BAZARBACHI & HERMINI, 2001).

3 – JUSTIFICATIVA

A alta prevalência da infecção por HTLV na região amazônica, especialmente no estado do Pará, que se destaca como o terceiro em número de casos no Brasil, tem suscitado estudos soropidemiológicos realizados em doadores de sangue da região metropolitana da capital e em populações de comunidades fechadas, especialmente em tribos indígenas. Existe uma noção sobre a tendência para formação de conglomerados que é característica da distribuição desses vírus, inclusive na região amazônica. A agregação familiar da infecção, já observada em outros estudos, entre os familiares e parceiros sexuais estáveis, pode ser um fator preponderante na distribuição clusterizada dos vírus.

Estabelecer comparações sobre as proporções de transmissibilidade entre HTLV-1 e HTLV-2, entre familiares de portadores sintomáticos e assintomáticos, assim como identificar as principais rotas de transmissão, são importantes para o entendimento sobre disseminação do vírus que continua acontecendo de forma inaparente no nosso meio. Os resultados deste estudo serão importantes nas ações de assistência e aconselhamento realizadas nos serviços de referência do HTLV, sendo importantes para um controle sobre a propagação do vírus.

4 – OBJETIVOS

4.1 – Geral

Investigar a transmissão do HTLV-1 e HTLV-2 em grupos familiares formados a partir de pacientes confirmados como portadores destes vírus, matriculados no Núcleo de Medicina Tropical.

4.2 – Específicos

- Determinar a frequência da infecção entre os familiares e as formas como a transmissão ocorre.
- Identificar proporções e fatores relacionados com as transmissões vertical e horizontal nas famílias.
- Estabelecer comparação, sobre aspectos da transmissão, entre familiares de portadores do HTLV-1 com os de HTLV-2.
- Estabelecer comparação da transmissão entre familiares de portadores sintomáticos com os de assintomáticos.

5 – CASUÍSTICA E MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal descritivo com análises comparativas entre diversas variáveis implicadas na transmissão do HTLV. O estudo foi realizado no contexto do projeto de extensão e pesquisa universitária “Integração de serviços clínico-ambulatorial e laboratorial no estudo da infecção por HTLV em Belém – Pará”, aprovado nos aspectos ético e acadêmico (Anexo I), estando atualmente em pleno desenvolvimento. O projeto visa prioritariamente disponibilizar um programa voltado para o atendimento de portadores de HTLV, mas também fomentar estudos para estabelecer ações de apoio no combate contra a propagação do vírus.

5.1 – Casuística

Até Junho de 2009, haviam sido matriculados no ambulatório do Núcleo de Medicina Tropical 583 pacientes de HTLV (população alvo), dos quais 325 foram confirmados por PCR, sendo 156 casos de HTLV-1, 64 de HTLV-2 e 105 confirmados sem definição do tipo de HTLV. O restante dos pacientes, ou apresentaram PCR com resultado indetectável (135) ou apenas tinham informações sobre sorologia anti-HTLV positiva em seus prontuários (123).

A partir de junho de 2007, obedecendo aos critérios pré-estabelecidos no projeto, foram incluídos no estudo 82 pacientes masculinos e femininos de todas as idades, com diagnóstico confirmado por detecção de DNA proviral do HTLV e 206 familiares comunicantes que se dispuseram, espontaneamente, a participar do estudo submetendo-se aos testes sorológicos e que preenchiam critérios de relacionamento familiar requisitados pela pesquisa (população do estudo).

Foram excluídos os pacientes e familiares que não aceitaram assinar o termo de compromisso livre e esclarecido (TECLE - Apêndice I), os que não foram contatados para comparecerem a entrevista no NMT, por impossibilidades diversas, e os comunicantes que não preenchiam os critérios de relacionamento familiar para a inclusão.

5.2 – Método

5.2.1 - Obtenção de dados e amostras

Todos os pacientes passaram por consulta médica e tiveram seus dados registrados nos respectivos prontuários, tais como: dados de identificação e procedência, dados clínicos como sinais, sintomas, achados do exame físico e dados laboratoriais relativos aos resultados de sorologia e biologia molecular. Estes dados foram inseridos e organizados em um sistema informatizado de gerenciamento de banco de dados (SGDB) desenvolvido no MS Office 2003 (Anexo II).

Outros dados de interesse epidemiológico sobre os pacientes, como histórico de transfusões, utilização de drogas e vida sexual, foram coletados através de uma ficha clínico-epidemiológica (Apêndice II), estabelecida no projeto, com objetivo de se estudar os fluxos de transmissão da infecção nos grupos familiares, também inseridos no sistema de informações do HTLV.

O critério de relacionamento familiar, pré-estabelecido, para caracterizar e selecionar os comunicantes que participaram da pesquisa obedeceu aos reconhecidos fluxos de transmissibilidade do HTLV, portanto, foram considerados como comunicantes os seguintes familiares:

- Mães dos casos índices masculinos e femininos
- Filhos e filhas dos casos índices femininos
- Cônjuges, com relação estável, dos casos índices masculinos e femininos
- Irmãos, pais (masculinos) e avós, somente nos casos de positividade sorológica das mães dos casos índices.
- Filhos e filhas de cônjuges femininos, de casos índices, com sorologia positiva.
- Cônjuge e filhos de comunicantes dos casos índices, enquadrados nos grupos acima, que apresentaram reatividade sorológica ao anti-HTLV-1/2.

Os comunicantes foram submetidos à entrevista e seus dados foram coletados na ficha (questionário) adotada no projeto de extensão (Apêndice III), os quais também foram inseridos no SGDB. Em seguida, os que concordaram em participar da pesquisa, assinaram o TECLE e submeteram-se a coleta de sangue.

5.2.2 – Método Laboratorial

Amostras de 10 ml de sangue total dos familiares recrutados foram colhidas, com o uso de EDTA, no Laboratório de Análises Clínicas do NMT, para realização do teste sorológico por técnicos habilitados da própria instituição. Os soros foram testados por ELISA para HTLV-1 / HTLV-2, sendo os considerados reativos e os com valores imediatamente abaixo do *cut off* (casos suspeitos) re-testados em duplicata de acordo com instruções do fabricante. Utilizou-se o teste de ELISA - *Ortho Diagnostic System Inc., US.*, e todos os casos com sorologia positiva, os negativos com valores próximos ao *cut off* e os casos com sorologia negativa foram considerados na pesquisa. Para os casos reagentes no segundo teste, foram separadas células mononucleares do sangue periférico (PBMC) pelo gradiente de Ficoll e estocadas a -20°C para posterior análise molecular de acordo com técnica metodológica descrita por ISHAK *et al.*(2007). Este método, também foi realizado em algumas amostras.

5.2.3 – Método estatístico.

Visando classificar as variáveis para o estudo estatístico, os casos foram distribuídos em grupos, segundo o tipo genético (HTLV-1 e HTLV-2) e sintomatologia (sintomáticos e assintomáticos). O grupo de sintomáticos foi caracterizado pelos doentes com maior assiduidade as consultas e presença marcante de sintomas que poderiam estar relacionados aos agravos do provocados pelo HTLV (Figura 9), de acordo com os critérios descritos na literatura. Foram considerados assintomáticos os casos que não apresentavam qualquer tipo de queixa, os que apresentavam sintomas

não relacionados com as doenças causadas pelo vírus e aqueles que apresentavam sintomas eventuais ou escassos.

As formas de transmissão do HTLV foram classificadas como vertical quando houve concordância na positividade sorológica no par mãe/filho e horizontal, ou sexual provável, no caso de soropositividade concordante nos dois componentes do casal (esposa e marido).

Os pares mãe/filho considerados na transmissão vertical foram classificados em dois grupos: um grupo com o fluxo da provável transmissão no sentido dos casos índices femininos ou esposas de casos índices masculinos para seus filhos (grupo A) e outro com fluxo das mães dos casos índices para eles próprios (grupo B).

Dependendo dos quantitativos, as variáveis categóricas classificadas no estudo, tais como: sexo, relação de parentesco, sintomatologia e tipo genético do vírus foram analisadas utilizando a técnica do quiquadrado ou teste exato de Fisher. A análise comparativa das médias de idade (variável quantitativa) foi realizada através do teste de Mann Whitney. O nível de significância estabelecido foi $\alpha = 5\%$. Os softwares utilizados foram: o SGDB MS Access 2003 para organização dos dados e o BioEstat 5.0 para as análises.

6 – ASPECTOS ÉTICOS

Todos os pacientes e comunicantes participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo I) após a entrevista que lhes esclareceu sobre o risco físico inerente à conduta diagnóstica relacionada com a coleta de amostra de sangue. Os cuidados de biossegurança foram assegurados, sendo os mesmos que vem sendo mantidos na rotina laboratorial institucional do NMT, e o sigilo sobre quaisquer informações dos pacientes e familiares foi um compromisso do investigador.

O projeto teve a aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa do Núcleo de Medicina Tropical, como parte integrante do projeto “Integração de serviços clínico-ambulatorial e laboratorial no estudo da infecção por HTLV em Belém – Pará”, aprovado em 28/11/2006 (Anexo II).

7 – RESULTADOS

7.1 – Caracterização dos casos de HTLV e de seus familiares

Dos 82 pacientes de infectados pelo HTLV acompanhados ambulatorialmente no NMT, cujos familiares foram investigados, 42 (51,2 %) eram do sexo feminino e 40 (48,8 %) do masculino. A idade média foi de 47,6 anos (dp = $\pm 13,5$), sendo a mínima de 14 e a máxima de 78 anos. A faixa etária predominante, por década, ficou entre 51 a 60 anos (n=24), existindo uma ampla concentração de casos a partir dos 30 anos de idade correspondente a 87,8 % do total (n=72). Além disso, segundo o tipo genético de HTLV, os casos incluídos no estudo foram 53 (64,6 %) de HTLV-1, 22 (26,8 %) de HTLV-2 e 7 (8,5 %) também confirmados por PCR porém sem definição do tipo genético (Tabela 1).

Tabela 1 - Distribuição geral de pacientes por faixa etária, sexo e tipo de HTLV

Faixa etária	Sexo (Tipo de HTLV)		Total (HTLV-1/2)ND
	Masculino (HTLV-1/2)ND*	Feminino (HTLV-1/2)ND	
< 10	0	0	0
11 a 20	2 (2/0)	1 (1/0)	3 (3/0)
21 a 30	3 (3/0)	4 (2/2)	7 (4/2)
31 a 40	9 (4/4) 1	6 (6/0)	15 (10/4)1
41 a 50	7 (7/0)	10 (4/3) 3	17 (11/3)3
51 a 60	12 (10/1)1	12 (9/3)	24 (19/4)1
61 a 70	7 (3/2) 2	8 (2/6)	15 (5/8) 2
> 70	0	1 (0/1)	1 (0/1)
Total	40 (29/7)4	42 (24/15)3	82 (53/22)7

Fonte: Ambulatório do NMT

* ND = Tipo não definido

+ de 30 nos

Faixa de concentração dos casos

Quanto à procedência, 78 (88 %) casos vieram encaminhados da Fundação HEMOPA, sendo 59 deles inicialmente assintomáticos que tiveram diagnóstico de infecção pelo HTLV-1/2 a partir de triagem sorológica para doação de sangue. Treze pacientes foram diagnosticados em exames durante o tratamento de doenças hematológicas, especialmente anemias. Os 10 casos restantes (12 %) vieram encaminhados a partir de diversos serviços especializados devido apresentarem

sintomas pertinentes a doenças associadas ao vírus, ou por busca ativa em comunicantes ou em exame pré-natal (figura 8).

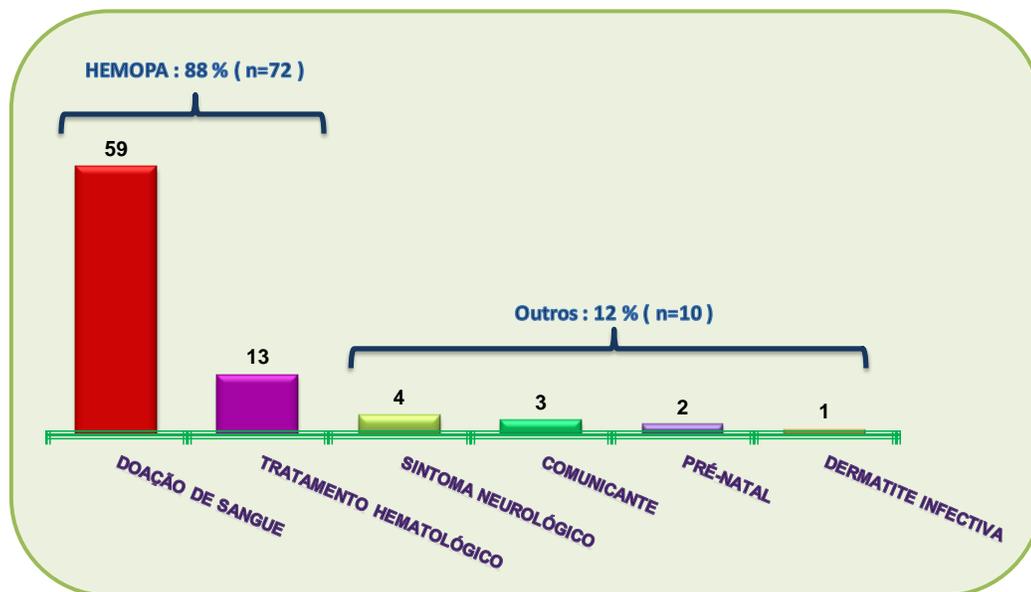


Figura 8 – Procedência e condição que motivou o diagnóstico dos casos de HTLV

Fonte: Ambulatório do NMT

Considerando a presença ou ausência de sintomatologia os pacientes de HTLV foram classificados em 37 (45 %) sintomáticos e 45 (55 %) assintomáticos.

Fizeram parte do grupo de sintomáticos os pacientes que apresentam sintomas neurológicos (21), dermatológicos (16), reumatológicos (14), oftalmológicos (11) e portadores de *Strongyloides stercoralis* (5), alguns deles apresentando simultaneamente dois ou três tipos de sintomas (figura 9). O grupo de pacientes com sintomas neurológicos inclui seis portadores de PET/MAH diagnosticados com apoio de ressonância magnética e exame neurológico, nove que ainda não foram submetidos a estes procedimentos e seis que, embora com sintomas característicos, não foram considerados portadores de PET/MAH após os procedimentos.

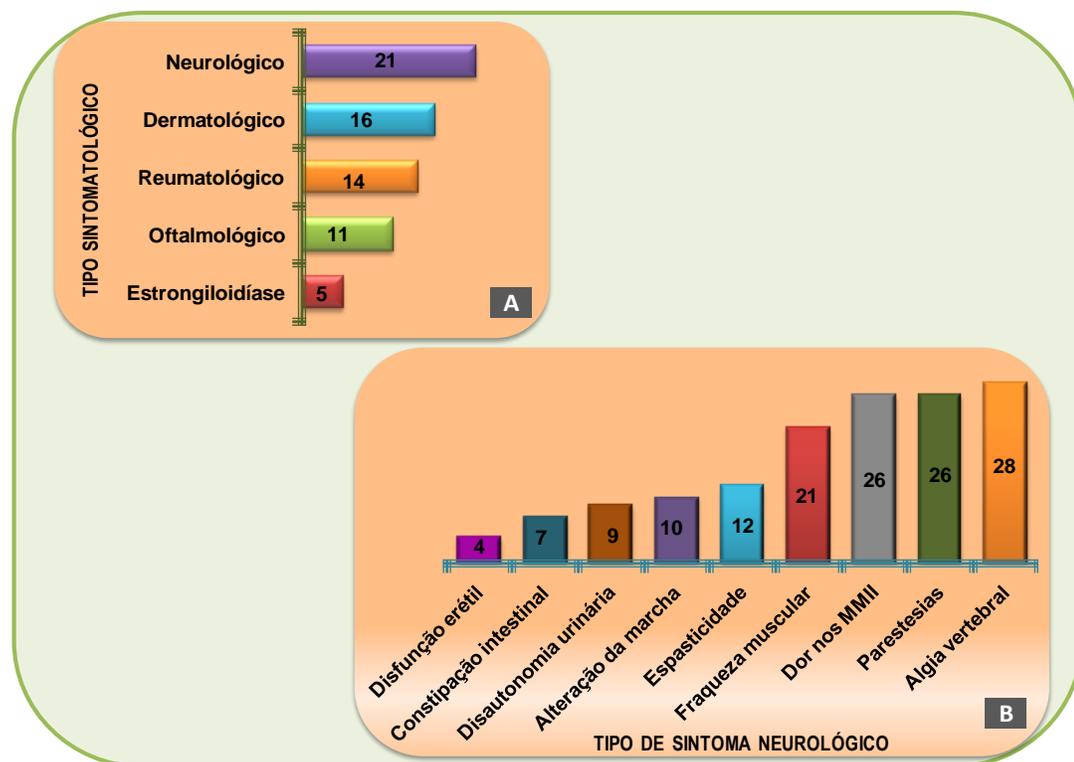


Figura 9 – Casos de HTLV de acordo com a sintomatologia (A) e sintomas neurológicos (B)

Fonte: Ambulatório do NMT

Os sintomas neurológicos mais comuns foram: dor na coluna vertebral e nos membros inferiores, parestesias e fraqueza muscular nos MMII. Os dermatológicos: xerodermia e dermatites com lesões descamativas. Os reumatológicos: dor articular nos joelhos, interfalangeanas e poliartralgias. Os oftalmológicos: congestão inflamatória, dor e prurido ocular. Um portador de *S. stercoralis* apresentou forma clínica severa resistente ao tratamento convencional.

A partir dos 82 pacientes, foram investigados 208 familiares (média de 2,5 por família) incluindo 57 filhas, 34 filhos, 32 esposas, 31 mães, 14 esposos, 11 irmãs, 7 pais, 6 irmãos e mais 15 outros com diversas relações de parentesco (avós, cunhados, noras, sogra e neto). Houve um predomínio proporcional significativo do gênero feminino com 139 (66,8 %) contra apenas 69 (33,2 %) do masculino. Foram investigados familiares de todas as faixas etárias, com a idade média de 37,3 anos (dp = ±17,9), a mínima de 1 e a máxima de 83 anos.

A maioria destes familiares, 130 (62,5 %), foi composta por comunicantes de portador de HTLV-1 e o restante formado por comunicantes de portador de HTLV-2, 58 (27,9 %), e comunicantes de portador de HTLV sem definição do tipo genético, 20 (9,6 %).

7.2 – Transmissão intrafamiliar do HTLV

A transmissão do HTLV ocorreu em 33 das 82 famílias investigadas, o que significa dizer que 40,2 % delas apresentaram pelo menos um comunicante familiar reagente ao anti-HTLV-1/2, ou seja, no mínimo com dois infectados no grupo familiar. De forma individual, a transmissão ocorreu em 50 (24 %) dos 208 familiares investigados.

Excetuando-se um único familiar com sorologia inconclusiva, a transmissão para familiares do gênero feminino foi expressivamente maior que para o masculino (Figura 10), em proporção próxima de 2/1, com 28,3 % (39/138) contra 15,9% (11/69), demonstrando uma diferença no limiar de significância estatística ($p=0,0509$).

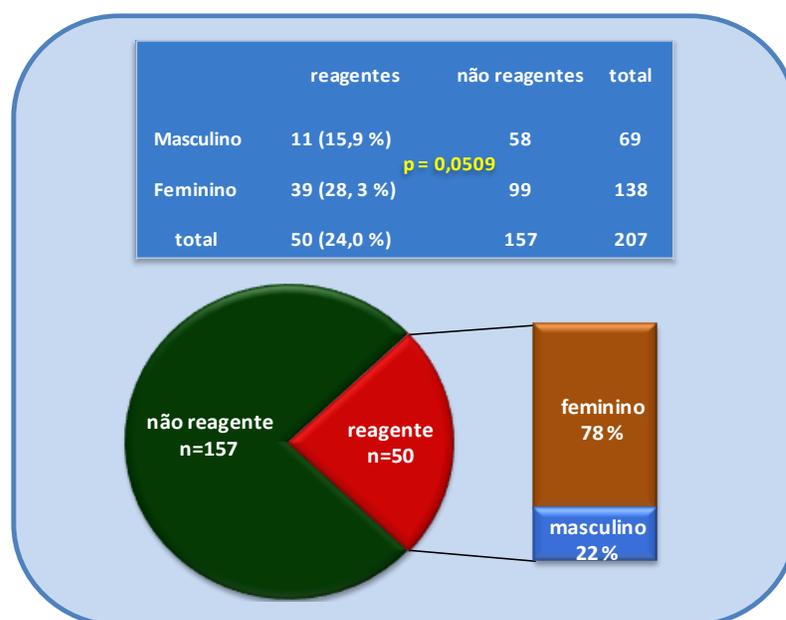


Figura 10 – Transmissão, por gênero, em 87 familiares de casos de HTLV

Fonte: Ambulatório do NMT

Mais expressiva foi a diferença existente quanto à idade (Figura 11), se considerados os grupos etários abaixo e acima dos trinta anos ($p < 0,0001$).

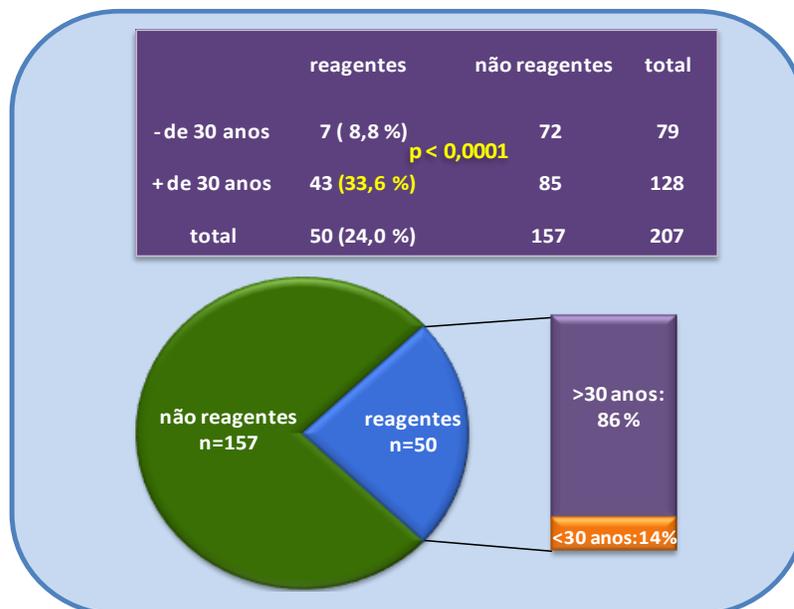


Figura 11 – Soroprevalência do HTLV em comunicantes abaixo e acima de 30 anos

Fonte: Ambulatório do NMT

A média de idade dos familiares reagentes, de 44,5 anos ($dp = 14,0$), superou a dos não reagentes, de 35 anos ($dp = 17,7$), significativamente, $p = 0,0003$ (Figura 12).

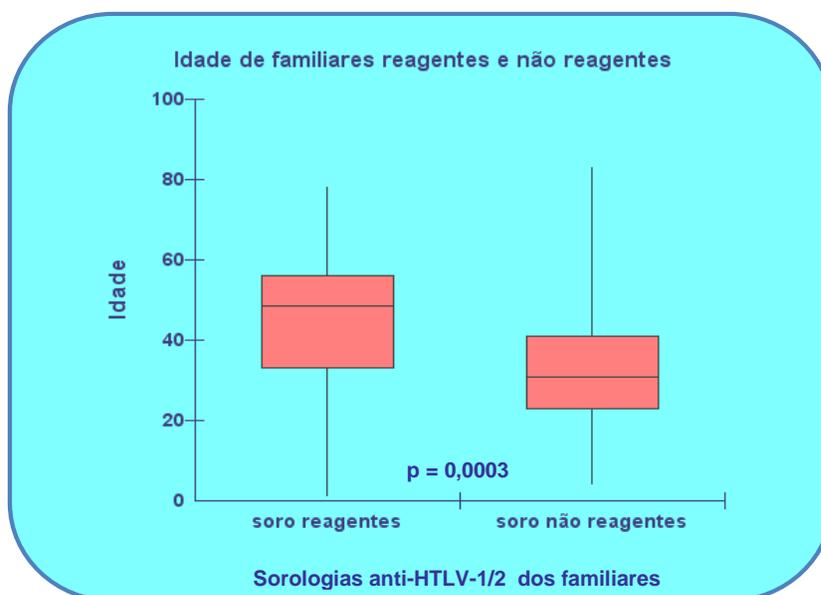


Figura 12 – Diferença de idade entre familiares reagentes e não reagentes

Fonte: Ambulatório do NMT

Nos comunicantes reagentes as idades mínima e máxima foram de 1 e 78 anos e nos não reagentes foram de 4 e 83 anos.

Na comparação de soroprevalências específicas dos familiares por tipo genético do vírus do portador de quem é comunicante (Figura 13), excetuando-se 20 familiares de casos não definidos, as proporções de soro-reatividade encontradas, 23,8 % para HTLV-1 e 25,8 % para HTLV-2, entre os familiares, não diferiram estatisticamente ($p = 0,7880$).

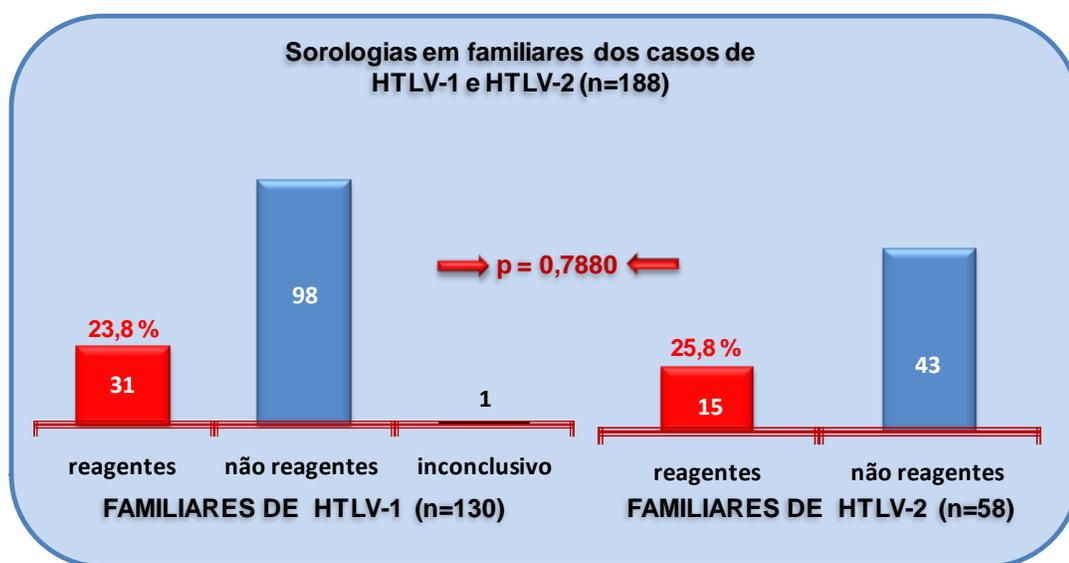


Figura 13 – Transmissão do HTLV-1 e HTLV-2 em familiares de portadores dos vírus

Fonte: Ambulatório do NMT

Quanto ao gênero, os comunicantes de HTLV-1 reagentes foram 25 (80,7 %) femininos e 6 (19,3 %) masculinos. Os de HTLV-2 foram 11 (73,3 %) femininos e 4 (26,7 %) masculinos, configurando o predomínio do sexo feminino, já observado no quadro geral, também nesta avaliação relacionada ao tipo do vírus. Vale assinalar que não estão inclusos os comunicantes de portadores do HTLV-ND (tipo não definido), dos quais 20 % (4/20) foram reagentes.

A média de idade dos comunicantes de HTLV-1 reagentes foi de 44 anos ($dp=\pm 15,5$) sendo a mínima 1 ano e a máxima 66 anos. Nos comunicantes de HTLV-2

a média foi de 43 anos ($dp=\pm 14,3$) com mínima de 22 e máxima de 78 anos ($p=0,3366$).

7.2.1 – Transmissão vertical (de mãe para filhos)

A provável transmissão vertical ocorreu em 19 (23,2 %) das 82 famílias e em 24 (19,7 %) dos 122 pares mãe/filho(a), havendo um predomínio percentual da transmissão de mães para filhas sobre a de mães para filhos (Figura 14), porém sem diferença estatística significativa ($p=0,3356$).

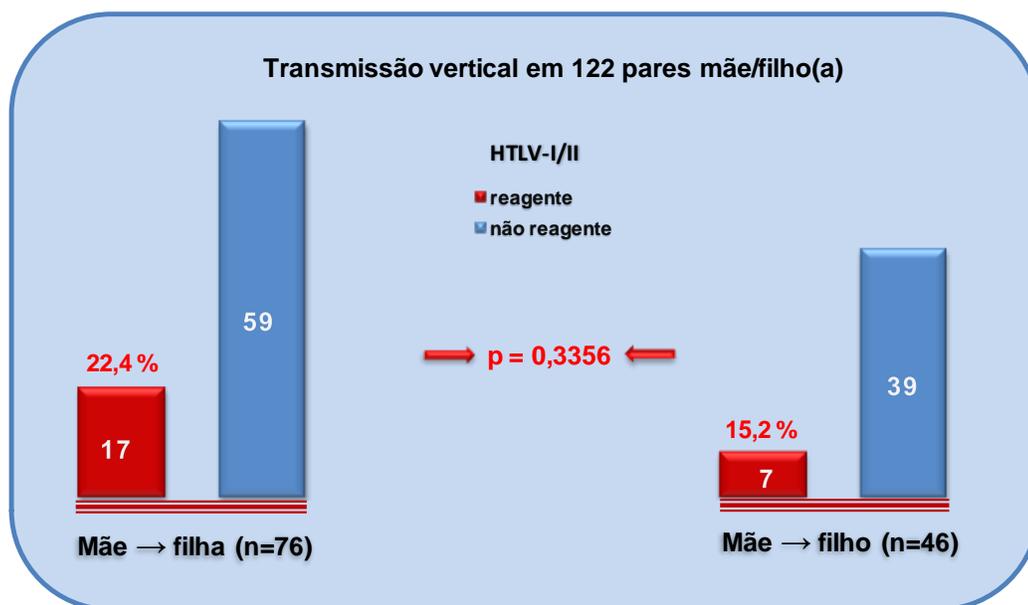


Figura 14 – Transmissão vertical provável em 82 famílias de casos de HTLV

Fonte: Ambulatório do NMT

Percentualmente a proporção de mãe para filhas também foi maior que de mãe para filhos em ambos os grupos delineados na metodologia como grupo A e grupo B, mas essas diferenças não chegaram a ser estatisticamente significativas, $p=0,1416$ e $p=0,6367$ (Tabela 2)

Tabela 2 – Soro reatividade anti-HTLV-1/2, de filhos e filhas, considerando os fluxos: caso índice → filhos e mães → casos índices

Caso índice para filho (A)	reagente	não reagente	total	p-valor
Filho de caso índice	2 (5,9 %)	32	34	0,1416
Filha de caso índice	9 (15,8 %)	48	57	
Mãe para caso índice (B)				
Mãe de caso índice masculino	5 (15,8 %)	7	12	0,6367
Mãe de caso índice feminino	8 (42,8 %)	11	19	
Total	24 (19,7 %)	98	122	

Fonte: Ambulatório do NMT

A média de idade dos participantes do grupo A, filhos de casos índice, de 24 anos ($dp=\pm 9,4$), foi significativamente inferior que a média de 36 anos ($dp=\pm 11,4$) dos participantes do grupo B, casos índices (CI) filhos de mães investigadas (Figura 15).

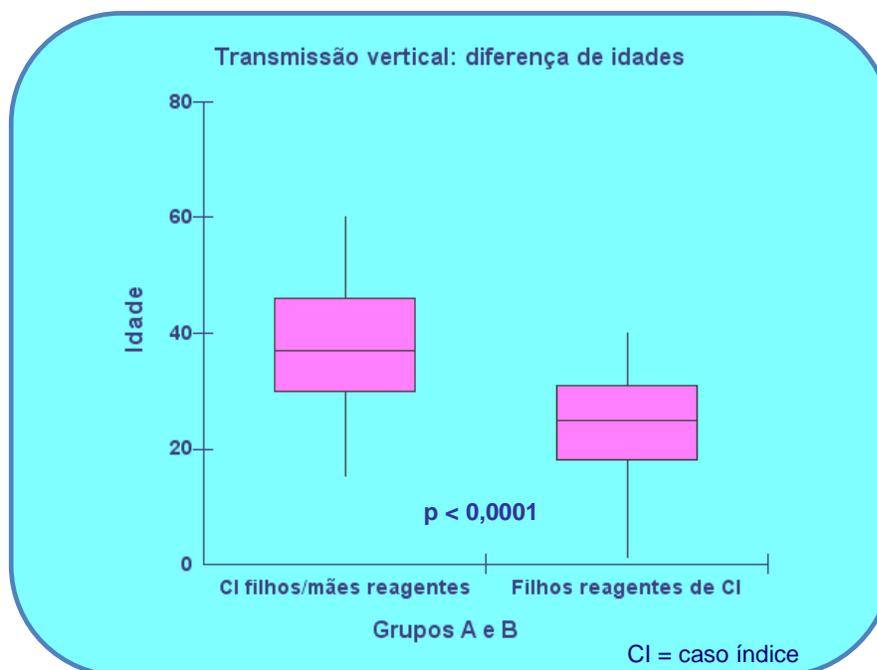


Figura 15 – Diferença de idades nos dois grupos envolvidos na transmissão vertical

Fonte: Ambulatório do NMT

No grupo B, constituído por 31 pares mãe/filho, a cada mãe soropositiva corresponde um filho ou filha caso índice que, obviamente, era também positivo. A concordância de soro-reatividade em 13 pares neste grupo, resultou numa prevalência de 41,9 % (13/31), bastante superior a 12,1 % (11/91) que foi a prevalência resultante da concordância de soro-reatividade dos 11 pares do grupo A, constituído por 91 pares mãe/filho. A diferença de idade dos dois grupos e o aumento da concentração de casos a partir dos 30 anos foram, provavelmente, responsáveis pela expressiva diferença de soroprevalências ($p=0,0030$) entre esses grupos (Figura 16).

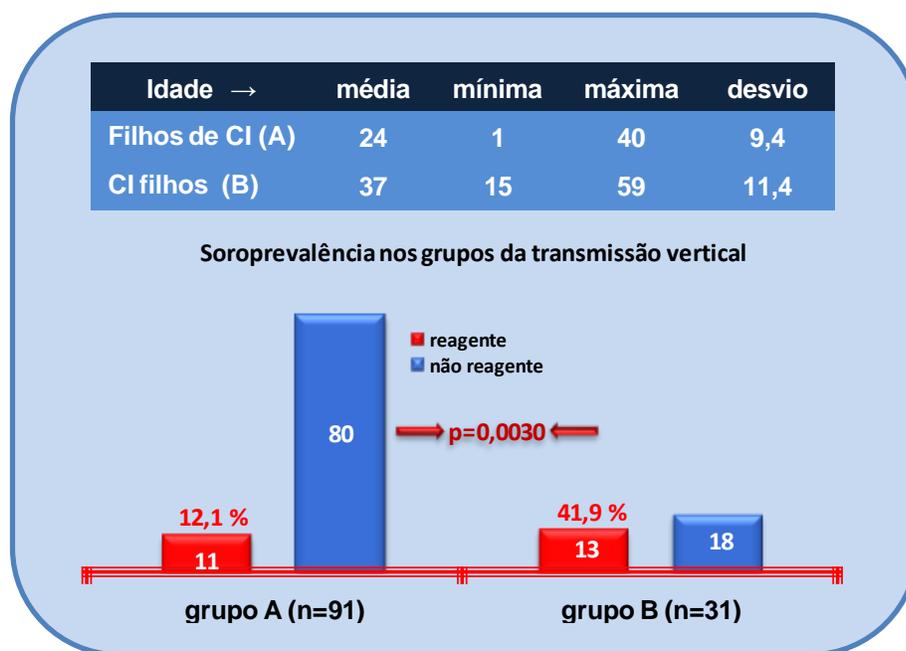


Figura 16 – Diferenças de idade e soro-reatividade nos dois grupos envolvidos na transmissão vertical

Fonte: Ambulatório do NMT

Na comparação de soroprevalências por gênero, separadamente, também foram observadas diferenças relevantes ($p=0,0262$ e $p=0,0089$), demonstrando que idade influencia significativamente na ocorrência da infecção em ambos os sexos (Tabela 3)

Tabela 3 – Soro-reatividade anti-HTLV-1/2, entre mães / filhas e mães / filhos

Mãe para filho	reagente	não reagente	total	p-valor
Filho de caso índice (A)	2 (5,9 %)	32	34	0,0089
Mãe de caso índice masculino (B)	5 (41 %)	7	12	
Mãe para filha				
Filha de caso índice (A)	9 (15,8 %)	48	57	0.0262
Mãe de caso índice feminino (B)	8 (42,8 %)	11	19	
Total	24 (19,7 %)	98	122	

Fonte: Ambulatório do NMT

A soroprevalência entre os filhos dos portadores de HTLV-2 de 24,0 % (6/25) foi percentualmente superior a dos filhos de portadores de HTLV-1, de 7,5 % (4/53), não chegando a apresentar expressividade estatística ($p=0,0514$) possivelmente pelo reduzido tamanho da amostra. Situação inversa foi observada no grupo B, onde a concordância de soro-reatividade das mães com seus filhos (casos índices) resultou numa prevalência de 47,6 % (10/21) do HTLV-1 e 25 % (2/8) do HTLV-2, também sem expressão estatística ($p= 0,2503$).

7.2.2 – Transmissão entre casais

A transmissão sexual provável ocorreu em 25,6 % (21/82) das famílias e em 42,0 % (21/50) dos casais cujas esposas ou maridos foram submetidos ao teste sorológico, havendo um significativo predomínio de positividade sorológica nas esposas, de 52,9 % (18/34), em relação aos maridos que apresentaram apenas 18,8 % (3/16). Este resultado demonstra uma expressiva diferença, quanto ao sexo ($p=0,0321$), na transmissão do HTLV entre casais (Figura 17).

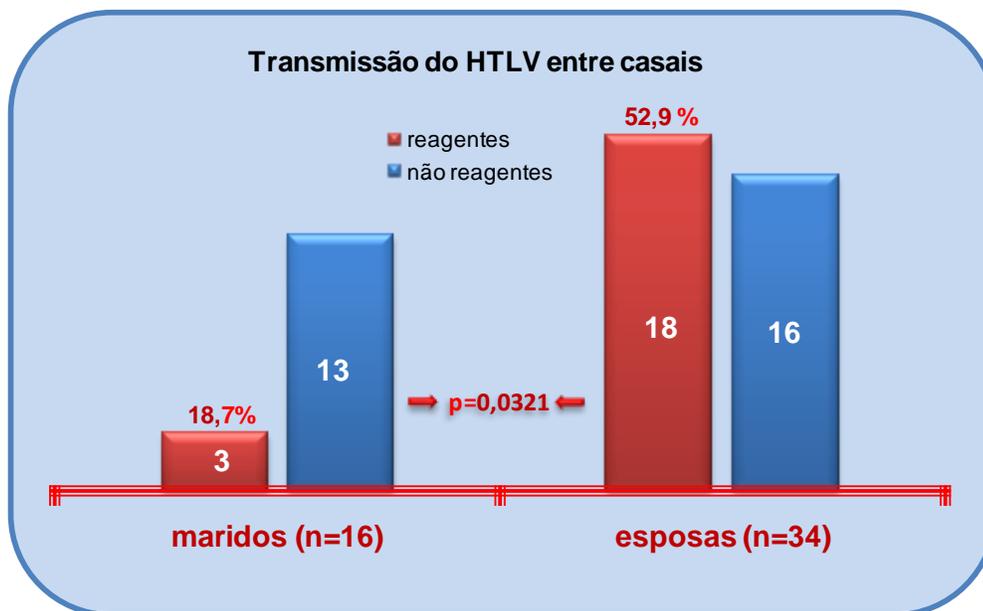


Figura 17 – Transmissão sexual provável do HTLV entre casais

Fonte: Ambulatório do NMT

Considerando a soro-reatividade, a relação homem/mulher foi de 1/6, ou seja, 6 vezes mais prevalente nas esposas que nos maridos.

Todos os entrevistados informaram manter ou ter mantido relacionamento estável. O tempo médio de relacionamento foi de 10,4 anos, nos casos em que os cônjuges foram não reagentes, e de 18,2 anos nos casos onde os cônjuges foram reagentes.

Houve concordância em reatividade sorológica em 21 pares e investigados e o predomínio da soroprevalência no sexo feminino foi também observada separadamente nos familiares de portadores de HTLV-1 e HTLV-2 (Figura 18).

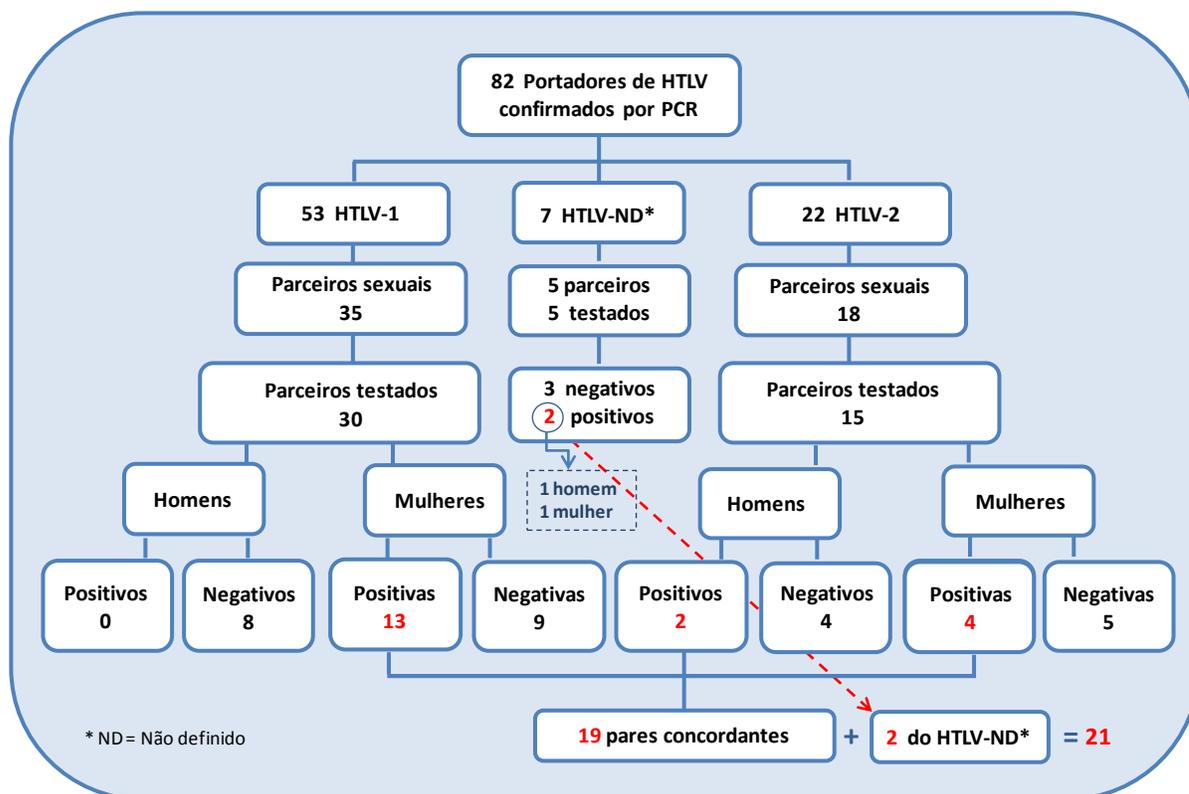


Figura 18 – Transmissão sexual provável entre familiares dos portadores de HTLV-1 e HTLV-2

Fonte: Ambulatório do NMT

As médias de idade entre pares concordantes e discordantes, quanto ao resultado das sorologias, foram de 50 (dp = $\pm 12,3$) e 45 (dp = $\pm 12,1$) anos respectivamente, não chegando a apresentar uma diferença estatisticamente significativa ($p= 0,610$).

7.2.3 – Transmissão vertical vs. transmissão entre casais

Entre os 33 grupos familiares infectados com HTLV, a provável transmissão exclusivamente horizontal, entre casais, ocorreu em 42,4 % (14/33), a exclusivamente vertical em 39,4 % (13/33), podendo ambas as vias estarem implicadas em 18,2 % (6/33).

No resultado geral de soroprevalências dos anticorpos anti-HTLV-1/2, a transmissão sexual provável, entre 50 casais investigados, foi superior a transmissão de mãe para filho, com diferença estatística significativa, $p = 0,0025$ (Tabela 4).

Tabela 4 – Soro-reatividade ao anti-HTLV-1/2 nas prováveis transmissões vertical e entre casais

Faixa etária	reagente	não reagente	Total	p=valor
Menor de 20 anos:				
Entre casais	0	0	0	
Vertical	5 (15,6 %)	27	32	
De 20 a 40 anos				
Entre casais	8 (34,8 %)	15	23	0,3046
Vertical	19 (24,0 %)	60	79	
Acima de 40 anos				
Entre casais	13 (48,1 %)	14	27	0,0037
Vertical	0	11	0	
Todas as idades				
Entre casais	21 (42,0 %)	29	50	0,0025
Vertical	24 (19,8 %)	98	122	

Fonte: Ambulatório do NMT

A transmissão entre casais não ocorreu até os 20 anos, faixa etária onde teoricamente as relações sexuais estáveis são recentes e menos freqüentes, predominando a partir daí em todas as outras faixas etárias. Em contrapartida, o número de familiares soropositivos por provável transmissão vertical foi elevado entre os 20 e 40 anos e não mais ocorreu a partir dos 40 anos de idade.

7.2.4 – Transmissão a partir de casos sintomáticos e assintomáticos

Considerando o critério clínico descrito anteriormente (páginas 50, 54 e 55), foram investigados 92 familiares comunicantes de 37 pacientes ambulatoriais de HTLV classificados como sintomáticos e 116 familiares de 45 portadores assintomáticos também acompanhados ambulatorialmente (Figura 19). Não houve diferença, percentual e estatística, entre a proporção de soro reatividade dos familiares de casos sintomáticos, de 23,9 % (22/92), quando comparadas com dos familiares de assintomáticos, de 24,3 % (28/115).

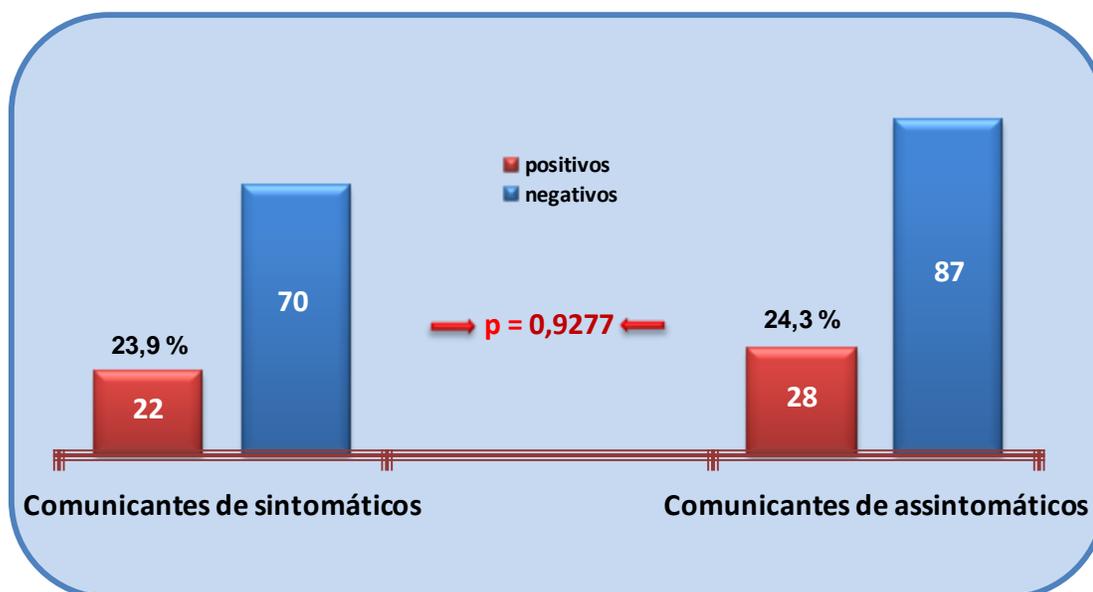


Figura 19 – Soro reatividade em familiares de sintomáticos e assintomáticos

Fonte: Ambulatório do NMT

Na análise realizada apenas com os resultados dos familiares de pacientes portadores de HTLV-1, a soroprevalência em familiares de sintomáticos foi de 25,0 % (14/56) e em familiares de assintomáticos foi de 23,3 % (17/73), também não ocorrendo uma diferença significativa da transmissão relacionada com a presença ou ausência de sintomatologia nos casos índices ($p=0,8215$).

Dos 37 pacientes sintomáticos, 15 dispunham de registros do exame da carga proviral, cujos resultados apresentaram uma variação de 0,06 a 6296,6 cópias/mm³. Nos seus 34 familiares investigados, a soroprevalência foi de 47,1 % (16/34), sendo 45,5 % (10/22) em familiares de 10 pacientes que apresentaram resultado abaixo de 1000 cópias/mm³ e 50,0 % (6/12) nos dos outros 5 pacientes que apresentavam resultado superior a 1000 cópias/mm³. O Quadro 3 apresenta informações sobre o gênero e a sintomatologia dos casos, o tipo genético do vírus e a carga proviral, além dos resultados do testes sorológicos nos familiares.

Quadro 3 – Relação dos casos de HTLV-1 e HTLV-2 com carga proviral, discriminando gênero, tipo de sintoma e resultados sorológicos de familiares

prontuário	sexo	tipo genético	Tipo de sintoma	carga Proviral	familiar reagente	familiar não reagente
2376	F	HTLV-1	Dermatológico	0,06	2	3
904	M	HTLV-2	Neurológico + Dermatológico	0,17	1	0
67	F	HTLV-2	Dermatológico	73,74	0	3
1347	M	HTLV-1	Neurológico (PET/MAH)	81,37	1	3
740	F	HTLV-2	Dermatológico + Oftálmico	110,43	4	2
980	F	HTLV-2	Dermatológico + Oftálmico	112,14	0	2
1121	F	HTLV-1	Neurológico + Dermatológico	114,26	0	1
2477	F	HTLV-1	Neurológico (PET/MAH)	314,92	1	3
2499	F	HTLV-1	Dermatológico	396,05	1	3
1601	F	HTLV-1	Neurológico + Dermatológico (PET/MAH)	839,09	0	2
979	M	HTLV-1	Neurológico (PET/MAH)	1239,2	0	2
663	M	HTLV-1	Dermatológico + Oftálmico	1305,43	3	5
1898	M	HTLV-1	Neurológico + Oftálmico (PET/MAH)	2708,44	0	1
1725	M	HTLV-2	Dermatológico + Oftálmico	3080,39	2	4
1156	M	HTLV-1	Neurológico + Dermatológico (PET/MAH)	6296,6	1	0

Fonte: Ambulatório do NMT

Seis casos tiveram diagnóstico de PET/MAH definido com apoio de exame neurológico e de ressonância magnética. A soroprevalência anti-HTLV-1/2 em seus familiares foi de 27,3 % (3/11), percentual pouco acima do ocorrido nos familiares de assintomáticos, de 23,9 % (28/115), sendo estatisticamente insignificante (p=0,5419).

7.2.5 – Resultados complementares

Embora não fazendo parte dos objetivos deste trabalho, a confirmação dos exames sorológicos pela detecção do DNA proviral através de PCR vem sendo realizada em todos os casos soropositivos. Resultados parciais foram obtidos de 25 exames realizados que atestam 100 % de concordância no tipo genético do vírus, sendo 19 HTLV-1 e 6 HTLV-2, correspondentes a 14 casos de HTLV-1 e a 4 casos de HTLV-2.

Dos 82 casos, cujos familiares foram investigados, 12 informaram ter recebido transfusão de sangue antes e 2 após 1993, sendo 8 casos femininos e 6 masculinos. A soroprevalência nos familiares investigados, destes pacientes, foi de 23,1 % (6/26), não diferindo estatisticamente da prevalência geral, 24,0 % (50/208), de todo o grupo de familiares investigado ($p=0,9322$). A propagação do vírus, a partir desses casos que receberam transfusão, também ocorreu mais pela via sexual provável do que no sentido vertical, com soroprevalências de 60,0 % (3/5) entre casais e 14,3 % (3/21) de mãe para filhos, resultando uma diferença estatisticamente significativa ($p=0,0456$).

Vale ressaltar o caso de um paciente sintomático precoce, há cinco anos matriculado no NMT, portador de HTLV-1 com idade atual de 32 anos, cuja história de transfusão de sangue teria sido a sua provável fonte de infecção, já que a recebera antes de 1993 aos quatro anos de idade, entretanto, o resultado da sorologia na sua mãe foi reagente, com a concordância do tipo genético sendo confirmada por PCR positiva para HTLV-1. Neste caso, um estudo molecular da cadeia genética do vírus poderia definir, com mais segurança, se a infecção do paciente foi adquirida de sua mãe por via vertical ou horizontal por transfusão.

Entre os familiares, apenas cinco receberam transfusão de sangue, todos com mais de 52 anos de idade e submetidos a cirurgias, sendo duas esposas e uma mãe soro-reativas, um pai e uma irmã com sorologias não reagentes. Uma das esposas recebeu transfusão após 1994 e a outra informou que recebeu em uma cirurgia há

cerca de 15 anos. Esta última, é casada com um paciente (caso índice) cuja ex-esposa também apresentou sorologia reagente para HTLV-1/2, tratando-se de um caso onde é quase certa a transmissão horizontal, porém podendo ter acontecido tanto pela via sexual como por transfusão.

Entre todos os casos e familiares entrevistados que souberam responder com segurança sobre sua amamentação, apenas dois informaram com convicção de que não foram amamentados por suas mães: uma filha comunicante, com resultado não reagente, que informou ter sido amamentada apenas por alguns dias por sua tia e um caso portador de HTLV-1 de 18 anos de idade, cuja mãe informou não tê-lo amamentado porque permaneceu em estado de coma, por 12 dias no puerpério, devido à eclâmpsia. Neste caso, não foram identificados outros fatores de risco, tais como: transfusões, uso de drogas ou sexo não seguro, entretanto, a mãe também informou que durante o espaço de tempo em que permaneceu na maternidade, seu filho foi amamentado por várias nutrizes puérperas que após as delivranças permaneciam por um curto período no hospital.

Nos que admitiram terem sido amamentados por mais de seis meses a soroprevalência para anti-HTLV-1/2 foi de 34,0 % (16/47). O tempo médio da amamentação dos reagentes foi de 2 anos e 3 meses, e dos não reagentes de 1 ano e 7 meses. Dificuldades sobre obtenção de dados sobre este tipo de transmissão estão expostas na discussão.

Entre os casais, quatro casos índices masculinos mantinham ou mantiveram relação estável com duas mulheres e apenas uma mulher manteve relação estável com dois homens.

Não foi identificada a ocorrência de relações homossexuais entre os parceiros e a pesquisa sobre o uso de preservativos foi prejudicada devido a insegurança e inconsistência das respostas

A triagem para doação de sangue, forma de descoberta da maioria dos casos, elimina os usuários de droga. Mesmo assim, foi identificado um caso masculino, de 30 anos, portador de HTLV-1 com diagnóstico fechado de PET/MAH, descoberto há cinco anos, quando ainda era usuário de drogas, por apresentar sintomas neurológicos, sendo este o único caso, do grupo investigado, cuja via da infecção mais provável foi à horizontal por uso de drogas.

O estudo dos fatores de risco, com objetivo de definir os fluxos de transmissão nas famílias, mesmo sendo realizado pelo estudo de cada grupo familiar separadamente, não define categoricamente a direção de propagação da infecção, devido situações individuais dúbias como as já expostas. Entretanto, em alguns casos é possível estimar essa propagação com grandes possibilidades de acerto, como no caso descrito a seguir:

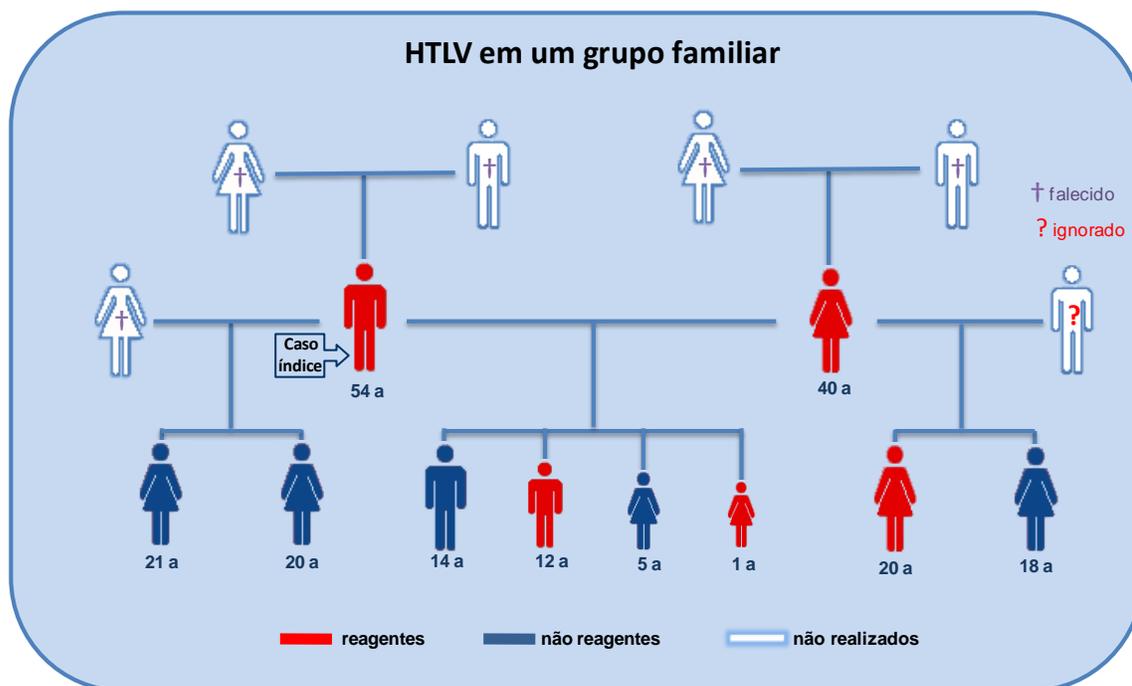


Figura 20 – Picto heredograma representativo da propagação do HTLV em uma família

Fonte: Ambulatório do NMT

A ilustração da figura 20 retrata o esquema de transmissão do HTLV-1, na família de um caso índice masculino e assintomático matriculado no ambulatório do

NMT, descoberto por triagem sorológica para doação de sangue. Foram investigados nove familiares, dos quais quatro tiveram resultados reagentes, havendo um fluxo de transmissão sexual provável, entre o caso índice e sua esposa, e três fluxos de transmissão vertical de sua esposa para um filho, uma filha e uma enteada seus. Apenas pela análise do desenho do heredograma e considerando as idades, pode-se concluir que o fluxo de transmissão entre o casal ocorreu, com maior probabilidade, no sentido da mulher para o homem, haja vista, que a enteada do caso índice, filha da sua esposa em casamento anterior, apresentou sorologia reagente. Em contrapartida, suas duas filhas de um casamento anterior, com idades muito próximas a da enteada, tiveram resultados sorológicos não reagentes. Para completar a assertiva da hipótese, o seu caso foi descoberto em 30/04/2008, após várias triagens sorológicas com resultado não reagente ao longo dos anos, já que se trata de um doador antigo. Possivelmente, a conversão sorológica só veio acontecer após 14 anos, aproximadamente, de relação estável com uma mulher infectada, correspondente a idade do filho mais velho do casal.

8 – DISCUSSÃO

O Ambulatório do NMT concentra o atendimento de referência para portadores de HTLV no Pará, localizado no norte do Brasil, recebendo uma clientela 94 % procedente da região metropolitana de Belém, capital estadual. Até Junho de 2009, haviam sido matriculados 582 pacientes de HTLV no ambulatório do NMT, dos quais 325 foram confirmados por detecção de DNA proviral.

A amostra de 82 casos confirmados, todos da região metropolitana, é significativa para inferir dados estatísticos sobre a clientela ambulatorial regional da capital, mas esses dados não podem representar informações sobre a prevalência da infecção pelo HTLV na região metropolitana de Belém ou no estado do Pará, haja vista, que a grande maioria dos casos é descoberta na triagem para doação em banco de sangue ou em especialidades médicas que, nem sempre, estão aptas para reconhecer a presença de sintomas pertinentes. Uma melhor visão sobre a ocorrência da infecção seria obtida por um estudo epidemiológico regional de prevalência na população.

Por outro lado, quando se investiga informações clínicas ou sobre as formas de transmissão da doença, os dados obtidos no ambulatório do NMT podem representar importantes informações sobre o que está acontecendo, nesses aspectos, na população regional, considerando que o serviço recebe a grande maioria dos pacientes da região metropolitana, referenciados ou não, com manifestações clínicas ou não. A investigação da transmissão nos familiares destes pacientes tem as mesmas características de uma investigação em familiares de casos descobertos por estudo de base populacional.

A partir da noção adquirida, em pesquisas anteriores, sobre a forma silenciosa com que o HTLV se propaga no seio das famílias, o presente trabalho objetivou investigar a agregação familiar da infecção, com base na detecção da

presença do vírus em, pelo menos dois membros de grupos familiares correspondentes aos pacientes de HTLV matriculados no ambulatório do NMT.

A constatação dessa agregação está representada pela ocorrência de transmissão da infecção entre os membros de 40,2 % (39/82) das famílias pesquisadas. Entre os indivíduos familiares comunicantes, a prevalência da infecção foi de 24,0 % (50/208). A diferença entre as proporções acima, estatisticamente significativa ($p=0,0092$), revela que a transmissão ocorre em alguns indivíduos dentro da mesma família, portanto, mais expressiva nos grupos que individualmente, ou seja, indica a agregação familiar.

A soroprevalência geral de 40,2 % nos familiares identificada por este estudo é extremamente superior as taxas médias de infecção por HTLV entre doadores de sangue, no Brasil e no estado do Pará, que são respectivamente 0,5 % e 0,91 % (CATALAN-SOARES *et al.*, 2005). Isso justifica plenamente a iniciativa de pesquisar a disseminação do HTLV nas famílias a partir de portadores confirmados do vírus.

Estudos nacionais e internacionais têm mostrado a alta prevalência da infecção por HTLV entre as famílias de portadores do vírus. Em Benin, África ocidental, estudo realizado entre 1991 a 1995, acompanhando 138 familiares de 32 infectados identificados anteriormente em estudo epidemiológico na população, a taxa geral de prevalência encontrada foi de 27,5 %, 18 vezes maior que a taxa geral de infecção na população (1,5 %). A proporção entre o gênero masculino e feminino foi de 1:2 e a média anual de casos novos foi de 1,4 % ao ano (DUMAS *et al.*, 1998; HOUINATO *et al.*, 1998). Em áreas de alta endemicidade no Japão, foram identificadas prevalências mais elevadas, de 38,5 % nos familiares de infectados (KAJIYAMA *et al.*, 1986) e 47,7% nos familiares de gestantes portadoras de HTLV-1 (TAKE *et al.*, 1993).

Em familiares de 20 doadores de sangue soropositivos para HTLV-1 em Tawin foi encontrada uma prevalência de 38,8 % (Lu *et al.*, 2001). No Brasil, no

estado de Minas Gerais (MG), pesquisa mais abrangente, com 352 familiares de doadores de sangue soropositivos para HTLV, identificou uma prevalência de 25,9 % para o HTLV-1 (CATALAN-SOARES *et al.*, 2004).

A prevalência geral (24,0 %) encontrada neste trabalho se identifica mais com os resultados nacionais, e a taxa específica de prevalência nos familiares de portadores do HTLV-1 (23,8 %) também não difere significativamente. A proporção de 2/1 do sexo feminino para o masculino também está em acordo com os observados na literatura (DUMAS *et al.*, 1998; DOURADO *et al.*, 2003).

A média de idade foi significativamente mais elevada nos familiares reagentes do que nos não reagentes, situação que se ajusta a descrições de estudos epidemiológicos da literatura sobre o aumento da infecção com a idade por soroconversão tardia de infecção adquirida no início da vida ou pelo risco cumulativo de novas infecções ao longo da vida (BLATTNER *et al.*, 1986; MURPHY *et al.*, 1991). Considerando este aspecto, seria importante investigar os casos não reagentes à *posteriori*.

Quanto às taxas de prevalência específica para HTLV-2 em familiares, torna-se difícil comparar resultados, haja vista, a dificuldade de se encontrar estudos reportados sobre este tipo de investigação.

Embora não se tenha enfatizado sobre a prevalência do HTLV-2, pelos números apresentados no estudo de MG, pode-se calcular um resultado de 2,5 % (9/352), que seria 10 vezes inferior ao resultante deste trabalho, que foi de 25,8 % (15/58). Há de se considerar as diferenças de metodologias, já que no presente estudo foram pesquisados familiares de casos sintomáticos e assintomáticos com tipo genético do vírus definido, levando em conta no cálculo da prevalência apenas os familiares de portadores de HTLV-2. O estudo de MG, em doadores soropositivos para anti-HTLV-1/2, não se reporta ao tipo genético dos portadores investigados e, por isso, consideramos no cálculo da prevalência de HTLV-2 todos os familiares

investigados. Ainda que ajustássemos neste trabalho a prevalência utilizando todo o quantitativo de familiares investigados sorologicamente, teríamos um resultado de 7,2 % (15/208), ou seja, aproximadamente 3 vezes maior que o resultado de MG.

Os resultados acima estão em concordância com os observados na literatura sobre a prevalência elevada do HTLV-2 na região amazônica, especialmente, entre as comunidades indígenas, com taxas de infecção de até 40 % (ISHAK, *et al.*, 1995), mas também presente na região metropolitana de Belém (PA) onde foi identificada a circulação do HTLV subtipo 2a (ISHAK, *et al.*, 1998) que, aparentemente, por observações em estudos moleculares, esta se propagando ativamente a partir dessas comunidades indígenas, para áreas do interior e urbanas (ISHAK, *et al.*, 2003).

Os resultados obtidos não divergiram comparativamente entre familiares de sintomáticos (23,9 %) e de assintomáticos (24,3 %), ficando ambos aproximados da prevalência geral (24,0 %), que é também 26 vezes mais elevada que a taxa de infecção de HTLV nos doadores de sangue do estado do Pará (0,91 %).

No Chile, a taxa da infecção entre familiares de portadores de PET/MAH foi de 29,1 %, sendo 30 vezes mais que na população (CARTIER *et al.*, 1995).

Nos seis casos índices bem definidos como PET/MAH, a prevalência do HTLV nos familiares foi percentualmente mais elevada que nos assintomáticos (27,3 % contra 24,3 %). Tal diferença que não chegou a ser expressiva sob a análise estatística, provavelmente, pelo baixo número de casos com a doença até agora confirmada. Vale ressaltar que apenas a metade desses pacientes (3) apresentou carga viral superior a 1000 cópias/mm³.

Não foram identificados casos clínicos sugestivos de LLTA, entre os casos índices ou em seus comunicantes, e apenas dois casos índices foram descobertos como comunicantes de doentes de leucemia, um deles confirmado como portador de HTLV-1.

Em estudo retrospectivo de 120 mães peruanas infectadas com HTLV-1, a prevalência geral da infecção nas suas proles foi de 23,3 % (28/120) e de 32,6 % (23/76) nos amamentados por mais de 6 meses (GOTUZZO *et al.*, 2000). No estudo de MG, em familiares de doadores de sangue, a prevalência geral entre mães e filhos foi de 20,9 % (CATALAN-SOARES *et al.*, 2004). A taxa geral de soropositividade nos pares mãe/filho obtidas por este trabalho, de 19,7 % (24/122), está próxima e não diverge significativamente do estudo referido acima, sendo 18,9 % para o HTLV-1 e 24.2 % para o HTLV-2.

Alguns estudos sugerem que a transmissão vertical é mais prevalente no gênero feminino que no masculino (URETA-VIDAL *et al.*, 1999; CATALAN-SOARES *et al.*, 2004). Ao contrário, estudo recente de soroprevalência em adolescentes, realizado no Japão, concluiu que Infecção por HTLV-1 é mais comum no gênero masculino até a idade de 20 anos, quando a transmissão sexual do homem para a mulher se torna mais provável. Isto sugere que a transmissão de mãe para filho é mais comum no gênero masculino (ESHIMA *et al.*, 2009). No presente estudo, a soroprevalência foi percentualmente maior nas filhas que nos filhos (figura 14) sem significância estatística, sendo expressivo o crescimento de casos positivos dos filhos de ambos os sexos à medida que a idade aumenta.

O resultado deste estudo apresentou uma tendência percentual da infecção estar sendo transmitida em maior proporção para os filhos de portadores de HTLV-2 que de HTLV-1 (24 % contra 7,5 %) que não foi possível ser comparada com outras pesquisas por dificuldade de se encontrar estudos com esse enfoque. Um estudo em amostras de sangue de índios nativos na aldeia Kararao (Kayapó) observou reatividade específica para HTLV-2 em 3 de 26 indivíduos, dos quais duas amostras eram de uma mãe e de seu filho, a análise filogenética deste par mostrou alta similaridade (99,9%) fornecendo evidência molecular da transmissão do subtipo HTLV-2c de mãe para filho (ISHAK, *et al.*, 2001).

A transmissão horizontal provável entre casais, neste estudo, foi mais significativa que a vertical (tabela 4), e aconteceu mais provavelmente na direção do homem para a mulher, numa proporção aproximadamente 6 vezes maior que na direção inversa, contribuindo para a prevalência da infecção ser predominante no gênero feminino nos grupos familiares investigados (figura 10).

Existem divergências na literatura sobre qual seria a via de transmissão de maior importância. Estudo realizado em Nagasaki, no Japão considerou a transmissão vertical como a principal via (HINO *et al.*, 1985). Assim como no Zaire, África central, um estudo realizado em 82 familiares de 16 portadores de HTLV-1 encontrou 15 pares mãe e filho, todos eles soropositivos, concluindo pela maior importância da transmissão vertical (LIU *et al.*, 1994). No estudo brasileiro de MG a transmissão horizontal foi a via mais significativa de disseminação do HTLV (CATALAN-SOARES *et al.*, 2004).

Quanto à direção preferencial da transmissão do HTLV entre casais, todos os estudos consultados, que se referem a esse ponto, estão de acordo que a transmissão ocorre muito mais acentuadamente do homem para a mulher que no sentido inverso. Estudo emblemático sobre a questão realizado na década de 1980, no Japão, projetou que em dez anos a transmissão sexual seria maior que 60 vezes do homem para a mulher que no caso contrário, baseado em seus resultados (KAJIYAMA *et al.*, 1986). O estudo de *Miyazaki Cohort*, com 534 casais, considerou que a paridade global da transmissão sexual independe do *status* sorológico feminino, mas sim a duração da relação e o *status* sorológico do marido (STUVER, *et al.*, 1993).

Essa preferência de direção da transmissão da infecção do HTLV entre os casais é justificada por fatores biológicos (HOUINATO *et al.*, 1998), sendo os linfócitos do sêmen experimentalmente comprovados como transmissores da infecção (IWAHARA *et al.*, 1990). Há de se levar em conta, a maior frequência que os homens têm em se relacionar com múltiplos parceiros sexuais do que as mulheres, enfatizando o papel do gênero masculino na disseminação do HTLV.

No estudo dos fluxos prováveis das transmissões dentro dos grupos familiares, o que se levou em conta neste estudo para medir as prevalências foi a concordância e discordância dos resultados das sorologias, ou seja, a concordância em soropositividade entre mãe e filho indica uma provável transmissão no sentido vertical e caso contrário não ocorreu esta transmissão. No caso da concordância de soro-reatividade entre casais, o fluxo de transmissão deve ter sido no sentido horizontal, provavelmente pela via sexual, e na discordância não ocorreu a transmissão até o momento da realização do teste.

A palavra provável foi sempre utilizada para a transmissão porque não se pode afirmar que apenas a concordância ou discordância de resultados das sorologias, entre mães e filhos e entre casais, representa de fato a única via de transmissão. Estudos de biologia molecular com caracterização genética das cepas virais poderiam fornecer respostas mais precisas sobre a questão.

O estudo adicional sobre os fatores de risco, coletados em questionário, obteve dados por entrevista de pacientes e familiares, mas não transparece ser consistente, pela subjetividade do auto-relato, muitas vezes inseguro e com o chamado viés de memória. A maioria dos pacientes já tem idade elevada e não sabe informar sobre amamentação. Além disso, as suas mães que poderiam informar melhor, muitas vezes já são falecidas ou, aquelas que tiveram muitos filhos, também já não lembram sobre amamentação de cada um.

Assim, esta pesquisa pode ser considerada como um estudo de soroprevalência nas famílias e nos seus diversos membros (mães, filhos, pais, etc.) e comprovou a agregação familiar da infecção por HTLV, mas não pode garantir com exatidão as vias e os fluxos de transmissão. Sem dúvida que são grandes as possibilidades de acerto, mas esses resultados precisam ser confirmados por estudos moleculares de seqüenciamento genético para comprovar identidades das cadeias genômicas entre os pares envolvidos na transmissão. Poucos estudos referidos neste texto utilizaram essas técnicas para comprovar a transmissão do HTLV.

Em termos gerais, os resultados deste estudo estão próximos ou não divergiram significativamente dos observados na literatura sobre o mesmo tema.

Resultados de várias pesquisas, incluindo esta, fornecem subsídios para se afirmar que a transmissão inaparente ou “silenciosa” do HTLV formando *clusters* familiares é um fato inquestionável, mas para controlar a propagação do vírus intervindo nesses agrupamentos é necessário primeiramente descobrir os casos que estão espalhados no meio da população.

Se a infecção do HTLV na população do estado do Pará e do Brasil não tem sido tratada como um problema de saúde pública, pela baixa proporção de casos sintomáticos ou letais, à medida que a incidência cresce o tamanho dessa pequena proporção também se agiganta pelo acúmulo de infectados. Hoje, se observa no ambulatório de atendimento, que o HTLV representa uma causa considerável de sofrimento humano nos portadores sintomáticos do vírus, sendo um dos motivos pelos quais não se justifica a inércia na espera que esta infecção dissemine e chegue a causar sofrimento nas massas populacionais.

Algo que se observa, em alguns estudos consultados, é a formação de grupos de pesquisa a partir da realização de um trabalho como este, no intuito de manter estudos de acompanhamento com a criação das chamadas coortes, geralmente institucionais ou relativas aos casos de uma cidade. No Núcleo de Medicina Tropical pretende-se que a atividade de controle dos comunicantes familiares, com investigação sorológica e educação dos indivíduos sobre as formas de adquirir a infecção, não fique restrita a pesquisas, mas que seja permanente em benefício do controle da propagação do HTLV na população regional. Entretanto, essa atividade também oportunizará um campo vasto para pesquisa sobre o comportamento do vírus no organismo, para estudos epidemiológicos, moleculares e genéticos do HTLV.

9 – CONCLUSÃO

O presente estudo comprovou a existência de agregação da infecção por HTLV nas famílias dos pacientes matriculados no ambulatório do NMT e, por consequência, na região metropolitana de Belém-PA.

A prevalência da infecção por HTLV foi significativamente maior em familiares do gênero feminino que do masculino.

A ocorrência de reatividade sorológica entre os familiares teve um crescimento diretamente proporcional ao aumento da idade.

As taxas gerais de infecção entre familiares de portadores de HTLV-1 e de HTLV-2, ocorreram nas mesmas proporções.

A maior taxa da infecção nos filhos de portadores do HTLV-2 que do HTLV-1 pode representar crescimento da circulação do HTLV-2 na região metropolitana de Belém.

Pacientes sintomáticos e assintomáticos apresentaram taxas similares no risco de transmitir a infecção do HTLV.

10 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDO, Y.; EKUNI, Y.; MATSUMOTO, Y.; NAKANO, S.; SAITO, K.; KAKIMOTO, K.; TANIGAWA, T.; KAWA, M. AND TOYAMA, T. Long-term serological outcome of infants who received frozen–thawed milk from human T lymphotropic vírus type-I positive mothers. **Journal of Obstetrics and Gynaecology Research**, Malden, v. 30, n. 6, p. 436–438, Dec. 2004.

ARANGO, C.; RUGELES, MT.; CONCHA, M.; BORRERO, I.I.; LAI, H.; LAI, S.; BERNAL, C.; BERNAL, E. Risk Factors for HTLV-I Mother to Child Transmission: Influence of Genetic Markers. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**. v. 2, n. 3, p. 135-142, Jun 1998.

ARAÚJO, A.Q.C.; SILVA, M.T.T. The HTLV-1 neurological complex. **Lancet Neurology**. v 5, n. 12, p. 1068-76, Dec. 2006.

BALTIMORE, D. Viral RNA-dependent DNA polymerase. **Nature**, v. 226, n. 5252, p. 1209-11, jun 1970.

BANGHAM C.R.M. The immune control and cell-to-cell spread of human T-lymphotropic virus type 1. **Journal of General Virology**. n. 84, p. 3177–3189, 2003.

BARMAK, K.; HARHAJ, E.; GRANT, C.; ALEFANTIS, T.; WIGDAHL, B. Human T cell leukemia virus type I-induced disease: pathways to cancer and neurodegeneration. **Minireview / Virology**, n. 308, p. 1–12, 2003.

BAZARBACHI, A.; HERMINE O. Treatment of adult T cell leukemia/lymphoma: Current strategy and future perspectives. **Virus Research**, n. 78, p. 79–92, 2001.

BITTENCOURT, A.L.; DOURADO, I.; FILHO, P.B.; SANTOS. M.; VALADÃO, E.; ALCANTARA, L.C.; GALVÃO-CASTRO, B. Human T-cell Lymphotropic: Infection Among Pregnant Women in Northeastern Brazil. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v.26, n.5, p. 490-494, Apr. 2001.

BITTENCOURT, A.L.; OLIVEIRA, M.F. - Dermatite infecciosa associada ao HTLV-I. Revisão. **Anais Brasileiros de Dermatologia**., v. 76, n. 6, p. 723-732, 2001.

BITTENCOURT, A. L. Vertical Transmission Of HTLV-I/II: A Review. **Revista do Instituto de Medicina Tropical**, São Paulo, v. 40, n. 4, July-Aug 1998.

BITTENCOURT A.L.; QUEIROZ M.F. Dermatite infecciosa associada ao HTLV-H (DIH) infanto-juvenil e do adulto. **Anais Brasileiros de Dermatologia**. n. 80, (supl 3), p. 364-9, 2005. Disponível em: www.scielo.br/pdf/abd/v80s3/3v80a17.pdf.

BLATTNER, WA.; KALYANARAMAN, V.S.; ROBERT-GUROFF, M.; LISTER, T.A.; GALTON, D.A.; SARIN, P.S.; CRAWFORD, M.H.; CATOVSKY, D.; GREAVES, M.; GALLO, R.C. The human type-C retrovirus, HTLV, in Blacks from the Caribbean region, and relationship to adult T-cell leukemia/lymphoma. **International Journal of Cancer**. v. 30, n .3, p.257-64, Sep 1982.

BLATTNER, W.A.; NOMURA, A.; CLARK, J. W.; HO, G. Y. F.; NAKAO, Y.; GALLO, R. AND ROBERT-GUROFF, M. Modes of transmission and evidence for viral latency from studies of human T-cell lymphotropic virus type I in Japanese migrant populations in Hawaii. **Proceedings of the National Academy of Sciences**. USA, v. 83, p. 4895-4898, july 1986.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. PROGRAMA NACIONAL DE DST E AIDS. **Guia do manejo clínico do HTLV. Ministério da Saúde**, 52 p.: il.: – Série A. Normas e Manuais Técnicos – (Série Manuais; n.3 – CN-DST e Aids); 2004.

CALATTINI, S.; CHEVALIER, S. A.; DUPREZ, R.; BASSOT, S.; FROMENT, A.; MAHIEUX R.; GESSAIN A. Discovery of a new human T-cell lymphotropic virus (HTLV-3) in Central Africa. **Retrovirology**. 2:30 doi:10.1186/1742-4690-2-30, 2005. <http://www.retrovirology.com/content/2/1/30>

CALATTINI, S.; CHEVALIER, S. A.; DUPREZ, R.; BASSOT, S.; FROMENT, A.; GESSAIN A.; MAHIEUX R. "Human T-cell lymphotropic virus type 3: complete nucleotide sequence and characterization of the human tax3 protein". **Journal of Virology**. v. 80, n. 19, p. 9876–88, 2006.

CARNEIRO-PROIETTI, A.B.F.; CATALAN-SOARES, B.; FERNANDO AUGUSTO PROIETTI, F.A. Human T Cell Lymphotropic Viruses (HTLV-I/II): in South América: Should it be a Public health concern? **Journal of Biomedical Science**. v. 9, n. 6, p. 587–595, 2002.

CARNEIRO-PROIETTI, A. B. F.; RIBAS, J.G.R.; CATALAN-SOARES, B.C.; MARTINS, M.L.; BRITO-MELO, G.E.A.; MERTINS-FILHO, A.O.; PINHEIRO, S.R.; ARAÚJO, A.Q.C.; GALVÃOCASTRO, B.; OLIVEIRA, M.S.P.; GUEDES, A.C.; PROIETTI, F.A. Infecção e doença pelos vírus linfotrópicos humanos de células T (HTLV-I/II) no Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 35 n. 5; Sept./Oct. 2002.

CARNEIRO-PROIETTI, A. B. F. Cadernos Hemominas: HTLV. **Fundação Hemominas**, BH. v.13, 304 pags. ISBN 85-60055-00-2. 2006.

CARTIER, R.L.; VERGARA, R.C.; RAMÍREZ, V. E.; CASIVAR, P.T.; VÁSQUEZ S. A. Seroprevalence of HTLV-I in the family of patients with spastic paraparesis (HAM/TSP and PEP). **Revista Médica do Chile**, v.123, n. 1, p. 7-11, 1995.

CASSEB J.; OLIVEIRA ACP. The pathogenesis of tropical spastic paraparesis/Human T cell leukemia type associated myelopathy. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, n. 33, p. 1395-1401, 2000.

CASTRO-COSTA, C.M.; ARAUJO A.Q.C.; MENNA-BARRETO, M.; PENALVA DE OLIVEIRA, A.C. *et. al.* Guia de Manejo Clínico do Paciente com HTLV: Aspectos neurológicos, **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**. v. 63, n. 2-B, p. 548-551, 2005.

CASTRO-COSTA, C.M.; ARAÚJO, A.Q.; BARRETO, M.M.; TAKAYANAGUI, O.M.; O.M.; SOHLER, M.P.; SILVA, E.L.; PAULA, S.M.; ISHAK, R.; RIBAS, J.G.; ROVIROSA, L.C.; CARTON, H.; GOTUZZO, E.; HALL, W.W.; MONTANO, S.; MURPHY, E.L.; OGER, J.; REMONDEGUI, C.; TAYLOR, G.P. Proposal for diagnostic criteria of tropical spastic paraparesis/HTLV-I-associated myelopathy (TSP/HAM). **AIDS Research and Human Retroviruses**. v. 22, n. 10, p. 931-5. Oct 2006.

CATALAN-SOARES, B. C.; PROIETTI, F. A.; CARNEIRO-PROIETTI, A. B. F. Human T-cell lymphotropic viruses (HTLV) in the last decade (1990-2000): epidemiological aspects. **Revista Brasileira de Epidemiologia**. São Paulo, v. 4, n. 2, 2001.

CATALAN-SOARES, B.; CARNEIRO-PROIETTI, A.; PROIETTI, F.; GRUPO INTERDISCIPLINAR DE PESQUISAS EM HTLV. Vírus-T linfotrópico humano em familiares de candidatos a doação de sangue soropositivos: disseminação silenciosa. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 16, n. 6, p. 387-394, 2004.

CATERINO-DE-ARAÚJO, A.; SANTOS-FORTUNA, E.; MELEIRO M.C.; SULEIMAN, J.; CALABRÒ M.L.; FAVERO, A.; DE ROSSI, A.; CHIECO-BIANCHI, L. Sensitivity of two enzyme-linked immunosorbent assay tests in relation to western blot in detecting human T-cell lymphotropic virus types I and II infection among HIV-1 infected patients from São Paulo, Brazil. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**. v. 30, n. 3, p. 173-82, Mar 1998.

CULLEN, B.R., Mechanism of action of regulatory proteins encoded by complex retroviruses. **Microbiological Reviews**. v. 56, n. 3, p. 375–394, 1992.

COSSEN, C.; HAGENS, S.; FUKUCHI, R.; FORGHANI, B.; GALLO, D. AND ASCHER, M. Comparison of six commercial human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) enzyme immunoassay kits for detection of antibodies to HTLV-I and HTLV-II. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 30, n. 3, p. 724-5, 1992.

DOURADO, I.; ALCANTARA, L.C.J.; BARRETO, M.L.; TEIXEIRA, M.G.; GALVÃO-CASTRO, B.G. HTLV- I in the General Population of Salvador, Brazil: A City With African Ethnic and Sociodemographic Characteristics. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**. v. 34, n. 5, Dec. 2003

DUBE, D. K.; SHERMAN, M. P.; SAKSENA, N. K.; BRYZ-GORNIA, V.; MENDELSON, J.; LOVE, J.; ARNOLD, C. B.; SPICER, T.; DUBE, S.; GLASER, J. B.; WILLIAMS, A. E.; NISHIMURA, M.; JACOBSEN, S.; FERRER, J. F.; DEL PINO, N.; QUIRUELIAS, S. AND POIESZ B. J. Genetic heterogeneity in human T-cell leukemia/lymphoma virus type 1. **Journal of Virology**, n. 67, p. 1175–1184, 1993.

DUBE, S.; T. SPICER, V.; BRYZ-GORNIA, B.; JONES, T.; DEAN, J.; LOVE, J.; FERRER, N.; ESTABAN, W.; HARRINGTON, J.; GLASER, D.; DUBE, A.; WILLIAMS, H.; DOSIK, F.; SIEGAL AND POIESZ B. J. A rapid and sensitive method of identification of HTLV-2 subtypes. **Journal of Medical Virology**. n. 45, p. 1–9, 1995.

EDLICH, R.F.; ARNETTE, J.A.; WILLIAMS, F.M. Global epidemic of human T-cell lymphotropic virus type-I (HTLV-I). **The Journal of Emergency Medicine** – v. 18, n. 1, p. 109-119, Jan. 2000.

EIRAKU, N.; NOVOA, P.; FERREIRA, M.C.; MONKEN, C.; ISHAK, R.; FERREIRA, O.C.; WEI ZHU, S.; LORENCO, R.; ISHAK, M.; AZVEDO, V.; GUERREIRO, J.; OLIVEIRA, M.P.; LOUREIRO, P.; HAMMERSCHLAK, N.; IJICHI, S. AND HALL, W.W. Identification and Characterization of a New and Distinct Molecular Subtype of Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 2. **Journal of Virology**, p. 1481–1492, Mar 1996.

ELOVAARA, I.; KOENIG, S.; BREWAH, A.Y.; WOODS, R.M.; LEHKY, T.; JACOBSON, S. High human T cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-I) specific precursor cytotoxic T lymphocyte frequencies in patients with HTLV-I-associated neurological disease. **The Journal of Experimental Medicine**. v. 177, n. 6, p. 1567–1573, 1993.

FEUER, G. AND GREEN, PL. Comparative biology of human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) and HTLV-2. **Oncogene**, n. 24, p. 5996–6004. 2005

FUJIYOSHI, T.; LI, H.C.; LOU, H.; YASHIKI, S.; KARINO, S.; ZANINOVIC, V.; ONEGLLO, S.G.; CAMACHO, M.; ANDRADE, R.; HURTADO, L.V.; GOMEZ, L.H.; DAMIANI, E.; CARTIER, L.; DIPIERRI, J.E.; HAYAMI, M.; SONODA, S.; TAJIMA K. Characteristic distribution of HTLV type I and HTLV type II carriers among native ethnic groups in South America. **AIDS Research and Human Retroviruses**, v. 15, n. 14, p. 1235-9, Sept. 1999.

FUJIYOSHI, T.; YASHIKI, S.; FUJIYAMA, C.; KUWAYAMA, M.; MIYASHITA, H.; OHNISHI, H.; BLANK, M.; ZANINOVIC, V.; BLANK, A.; CARTIER L. Ethnic segregation of HTLV-I and HTLV-II carriers among South American native Indians. **International Journal of Cancer**. v 63, n. 4, p. 510-5, 1995.

FURUKAWA, Y.; KUBOTA, R.; TARA, M.; IZUMO, S.; OSAME, M. Existence of escape mutant in HTLV-I tax during the development of adult T-cell leukemia. **Blood**, v. 97, n.4, p. 987–993, 2001.

GALLO, RC.; BLATTNER, W.A.; REITZ, M.S. JR; ITO Y. HTLV: the virus of adult T-cell leukaemia in Japan and elsewhere. - **Lancet**, n.1, p. 683, 1982.

GALLO, R. C.; WONG-STAAAL, F. **Retrovirus Biology and Human Disease**. Bethesda, Maryland: Information Health Care, 1989.

GALLO, R.C. The discovery of the first human retrovirus: HTLV-1 and HTLV-2. **Retrovirology**, n. 2, p.17, 2005.

GESSAIN, A.; VERNANT, L.; MAURS, F.; BARIN, O.; GOUT, A.; CALENDER AND G. DE THÉ. Antibodies to Human T-Lymphotropic Virus Type-I in Patients with Tropical Spastic Paraparesis. **Lancet**. v. 2, n. 8452, p. 407-10, Aug 1985.

GESSAIN, A.; MEERTENS, L. AND MAHIEUX, R. Molecular Epidemiology of Human T Cell Leukemia/Lymphoma Viruses Type 1 and Type 2 (HTLV1/2) and Related Simian Retroviruses (STLV-1, STLV-2 and STLV-3). In **The Molecular Epidemiology of Human Viruses by Thomas Leitner**, Boston: Kluwer Academic Publishers, 2002. Chapter 7, p. 121-165.

GILL, P.S; HARRINGTON, W.; KAPLAN, M.; RIBEIRO, C.R.; BENNE, J.M.; LIEBMA, H.A.; BERNSTEIN-SINGER, M.; ESPINA B.M.; CABRAL, L.; ALLEN, S.; KORNBLAU, S.; PIKE, M.C. AND LEVINE, A.M. Treatment Of Adult T-Cell Leukemia–Lymphoma With A Combination Of Interferon Alfa And Zidovudine. **The New England Journal Of Medicine**. v. 332, n. 26, p. 1744-1748, Jun 1995.

GOON, P. K. C. & BANGHAM C. R. M. Interference with immune function by HTLV-1. **Clinical and Experimental Immunology**. v. 137, p. 234-236, 2004.

GOTUZZO, E.; ARANGO, C.; DE QUEIROZ-CAMPOS, A.; ISTÚRIZ, R.E. Human T-cell lymphotropic virus-I in Latin America. **Infectious Disease Clinics of North America**. v.14, n.1, p. 211-39, Mar 2000.

GOUT, O.; BAULAC, M.; GESSAIN, A.; SEMAH, F.; SAAL, F.; PÉRIÈS, J.; CABROL, C.; FOUCAULT-FRETZ, C.; LAPLANE, D.; SIGAUX, F. Rapid development of myelopathy after HTLV-I infection acquired by transfusion during cardiac transplantation. **New England Journal of Medicine**. v. 322, n. 6, p. 383-8, Feb 1990.

GRETEN, T.F.; SLANSKY, J.E.; KUBOTA, R.; SOLDAN, S.S.; JAFFEE, E.M.; LEIST, T.P.; PARDOLL, D.M.; JACOBSON, S.; SCHNECK, J.P. Direct visualization of antigen-specific T cells: HTLV-I Tax 11-19- specific cerebrospinal fluid from HAM/TSP patients. **Proceedings of the National Academy of Sciences**. USA. v. 95, n.13, p. 7568–7573, 1998.

HALL, W.W.; ISHAK, R.; ZHU S.W.; NOVOA, P.; EIRAKU, N.; TAKAHASHI, H.; FERREIRA, M. C.; AZEVEDO, V.; ISHAK, M.O.; FERREIRA, O.C.; MONKEN, C.; KURATA, T. Human T lymphotropic virus type II (HTLV-II): epidemiology, molecular properties, and clinical features of infection. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology**. v. 13 Suppl 1, p. 204-14, 1996.

HARRINGTON, W.J. JR.; SHEREMATA, W.; HJELLE, B.; DUBE, D.K.; BRADSHAW, P.; FOUNG, S.K.; SNODGRASS, S; TOEDTER, G; CABRAL, L.; POIESZ B. Spastic ataxia associated with human T-cell lymphotropic virus type II infection. **Annals of Neurology**. v. 33, n. 4, p. 411-444, Apr 1993.

HINO, S.; YAMAGUCHI, K.; KATAMINE, S.; SUGIYAMA, H.; AMAGASAKI, T.; KINOSHITA, K.; YOSHIDA, Y.; DOI, H.; TSUJI, Y.; MIYAMOTO, T.; Mother-to-child transmission of human T-cell leukemia virus type-I. **Japanese Journal of Cancer Research**. v.76, n. 6, p. 474-80, jun 1985.

HINO, S.; KATAMINE, S.; KAWASE, K.; MIYAMOTO, T.; DOI, H.; TSUJI, Y.; YAMABE, T. Intervention of maternal transmission of HTLV-1 in Nagasaki, Japan. **Leukemia**. v. 8 Suppl 1, p. 68-70, Apr 1994.

HIRATA, T.; UCHIMA, N.; KISHIMOTO, K.; ZAHA, O.; KINJO, N.; HOKAMA, A.; SAKUGAWA, H.; KINJO, F. AND FUJITA, J. Impairment Of Host Immune Response Against Strongyloides Stercoralis By Human T Cell Lymphotropic Virus Type 1 Infection. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**. v. 74, n. 2, p. 246-249, 2006.

HOUINATO, D.; VERDIER, M.; PREUX, P.M.; R JOSSE, R.; LETENNEUR, L.; AYED, Z.; AVOD, G.; MASSIT, B.; BOUTROS-TONI, F.; DENIS, F.; ZOHOUN, T.; SALAMONC, R AND DUMAS, M. Intrafamilial clustering and 4-year follow-up of asymptomatic human T-cell leukaemia virus type I (HTLV-I) infection in Benin (West Africa). **International Journal of Epidemiology**, n. 27, p.146-152, 1998.

ISHAK, R.; HARRINGTON, JR W.J.; AZEVEDO, V.N.; EIRAKU, N.; ISHAK M.O.G.; GUERREIRO, J.F.; SANTOS, S.E.B.; KUBO, T.; MONKEN, C.; ALEXANDER, S.; HALL, W.W. Identification of T cell lymphotropic virus type IIa in the Kayapo, an indigenous population of Brazil. **AIDS Research and Human Retroviruses**. n. 11, p. 813-821, 1995.

ISHAK, R.; ISHAK, M.O.G.; AZEVEDO, V.N.; SANTOS, D.E.M.; VALLINOTO, A.C.R.; SARAIVA, J.C.P.; CRESCENTE, J.A.; HALL, W.W. Detection of HTLV-II a in blood donors in an urban area of the Amazon Region of Brazil (Belém, Pará). **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, n. 31, p. 193-197, 1998.

ISHAK, R.; VALLINOTO, A.C.R.; AZEVEDO, V.N.; LEWIS, M.; HALL, W.W.; AND ISHAK, M.O.G. Evidência molecular da transmissão do HTLV-IIc de mãe para filho, na aldeia Kararao (Kayapó), na região amazônica brasileira. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 34, n. 6, p. 519-525, nov-dez, 2001.

ISHAK, R.; VALLINOTO, A.C.R.; AZEVEDO, V.N.; ISHAK, M.O.G. Epidemiological aspects of retrovirus (HTLV) infection among Indian populations in the Amazon Region of Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 19, n. 4, p. 901-914, jul/ago. 2003.

ISHAK, R.; VALLINOTO, A. C. R.; AZEVEDO, V. N.; VICENTE, A. C. P.; HALL, W. W.; ISHAK, M. O. G. Molecular evidence for infection by HTLV-2 among individuals with negative serological screening tests for antibodies. **Epidemiology and Infection.**, v. 135, p. 604-609, 2007.

IWAHARA, Y.; TAKEHARA, N.; KATAOKA, R.; SAWADA, T.; OHTSUKI, Y.; NAKACHI, H.; MAEHAMA, T.; OKAYAMA, T.; MIYOSHI, I. Transmission of HTLV-I to rabbits via semen and breast milk from seropositive healthy persons. **International Journal of Cancer**. v. 45, n. 5, p. 980-3, may 1990.

JACOBSON, S.; SHIDA, H.; MCFARLIN, D.E.; FAUCI, A.S.; KOENIG, S; Circulating CD8_ cytotoxic T lymphocytes specific for HTLV-I pX in patients with HTLV-I associated neurological disease. **Nature**, v. 348, n. 6298, p. 245–248, 1990.

JACOBSON, S.; LEHKY, T.; NISHIMURA, M.; ROBINSON, S.; MCFARLIN, D.E.; DHIB-JALBUT S. Isolation of HTLV-II from a patient with chronic, progressive neurological disease clinically indistinguishable from HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. **Annals of Neurology**. v. 33, n. 4, p. 392-6, Apr 1993.

JEFFERY, K.J.; USUKU, K.; HALL, S.E.; MATSUMOTO, W.; TAYLOR, G.P.; PROCTER, J., BUNCE, M.; OGG, G.S.; WELSH, K.I.; WEBER, J.N.; LLOYD, A.L.; NOWAK, M.A.; NAGAI, M.; KODAMA, D.; IZUMO, S.; OSAME, M.; BANGHAM, C.R. HLA alleles determine human T- **Proceedings of the National Academy of Sciences**. USA, v. 96, n. 7, p. 3848–3853, 1999.

JONES, K.S.; KAZUNORI FUGO, K.; PETROW-SADOWSKI, C.; HUANG, Y.; BERTOLETTE, D.C.; IVONNE LISINSKI, I.; CUSHMAN, S.W.; JACOBSON, S. AND RUSCETTI, F. W. Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 (HTLV-1) and HTLV-2 Use Different Receptor Complexes To Enter T Cells. **Journal of Virology**, v. 80, n. 17. p. 8291–8302, Sept. 2006.

KAJIYAMA, W.,; KASHIWAGI, S.; IKEMATSU, H.; HAYASHI, J.; NOMURA, H.; OKOCHI, K. Intrafamilial transmission of adult T cell leukemia virus. **Journal of Infectious Diseases**. v.154, n. 5, p. 851-7, Nov 1986.

KALYANARAMAN, V.S.; SARNGADHARAN, M.G.; ROBERT-GUROFF, M.; MIYOSHI, I.; GOLD, D.; GALLO, R.C. – A new subtype of human T-cell leukemia virus (HTLV-II) associated with a T-cell variant of hairy cell leukemia. **Science**, n. 218, p. 571-573, 1992.

KANNAGI, M.; OHASHI, T.; HANABUCHI, S.; KATO, H.; KOYA, Y.; HASEGAWA, A.; MASUDA, T.; YOSHIK, T. Immunological aspects of rat models of HTLV type 1-infected T lymphoproliferative i, disease. **AIDS Research and Human Retroviruses**, v.16, n. 16, p. 1737–1740, 2000a.

KANNAGI, M.; OHASHI, T.; HANABUCHI, S.; KATO; H.; KOYA, Y.; YOSHIKI, T. Induction of HTLV-I-infected T lymphoproliferative disease in animal models and its immunological aspects. **Leukemia**, 14, 551, 2000b.

KAPLAN, J.E.; KHABBAZ, R.F.; MURPHY, E.L.; HERMANSEN, S.; ROBERTS, C.; LAL, R.; HENEINE, W.; WRIGHT, D.; MATIJAS, L.; THOMSON, R.; RUDOLPH, D.; SWITZER, W.M.; KLEINMAN, S.; BUSCH, M.; SCHREIBER, G.B.; Male-to-female transmission of human T-cell lymphotropic virus types I and II: association with viral load. The Retrovirus Epidemiology Donor Study Group. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology**. v.12, n. 2 p.193-201, Jun 1996.

KASHIWAGI, K.; FURUSYO, N.; NAKASHIMA, H.; KUBO, N.; KINUKAWA, N.; KASHIWAGI, S. AND HAYASHI, J. A Decrease in Mother-to-Child Transmission of Human T Lymphotropic Virus Type I (HTLV-I) in Okinawa, Japan. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**. v. 70, n. 2, p. 158–163, 2004.

KIRA, J.; KOYANAGI, Y.; YAMADA, T.; ITOYAMA, Y.; GOTO, I.; YAMAMOTO, N.; SASAKI, H.; SAKAKI, Y. Increased HTLV-I proviral DNA in HTLV-I associated myelopathy: a quantitative polymerase chain reaction study. **Annals of Neurology**. v. 29, n. 2, p. 194–201, 1991.

KIYOSHI TAKATSUKI. Discovery of adult T-cell leukemia, **Retrovirology**. v. 2 n. 16, p.1742-4690, 2005,

KRÄMER, A.; MALONEY, E.M.; MORGAN, O.S.; RODGERS-JOHNSON, P.; MANNS, A.; MURPHY, E.L.; LARSEN, S.; CRANSTON, B.; MURPHY, J.; BENICHO, J. Risk factors and cofactors for human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I)-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) in Jamaica. **American Journal of Epidemiology**. v.142, n.11, p.1212-20, Dec 1995.

LAMBERTUCCI, J.R.; LEO, F.C.C.; BARBOSA, A.J.A. Gastric strongyloidiasis and infection by the human T cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1). **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. Uberaba. v. 36, n. 4, 2003.

LEVIN, M.C.; LEHKY, T.J.; FLERLAGE, A.N.; KATZ, D.; KINGMA, D.W.; JAFFE, E.S.; HEISS, J.D.; PATRONAS, N.; MCFARLAND, H.F.; JACOBSON, S. Immunologic analysis of a spinal cord-biopsy specimen from a patient with human T-cell lymphotropic virus type I associated neurologic disease. **New England Journal Of Medicine**. v. 336, n.12, p. 839–845, 1997.

LAGRENADE, L.; HANCHARD, B.; FLETCHER, V.; CRANSTON, B.; BLATTNER, W. Infective dermatitis of Jamaican children: a marker for HTLV-I infection. **Lancet**. Dec 1, v. 336, n.8727, p.1345-7, 1990.

LAGRENADE, L. HTLV-I-associated infective dermatitis: past, present, and future. **J Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology**. v. 13 (suppl 1), p. 42-S49, 1996.

LAGRENADE, L.; MANNS, A.; FLETCHER, V.; DERM, D.; CARBERRY, C.; HANCHARD, B.; MALONEY, E.M.; CRANSTON, B.; WILLIAMS, N.P.; WILKS, R.; KANG, E.C.; BLATTNER, W.A. Clinical, pathologic, and immunologic features of human T-lymphotropic virus type I-associated infective dermatitis in children. **Archives of Dermatology**. v. 134, n. 4, p. 439-44, Apr 1998.

LE BLANC, I.; GRANGE, M.P.; DELAMARRE, L.; ROSENBERG, A.R.; BLOT, V.; PIQUE, C.; DOKHÉLAR, M.C. HTLV-1 structural proteins. **Virus Research**. v. 78, n. 1/2, p. 5-16, Oct 2001.

LENZI, M.E.R.; ARAUJO, A.Q.C.; MAYA, T.C.; SERAPIÃO, M.J.; LEITE, A.C.C.B.; SCHOR, D.; ANDRADA-SERPA, M.J. Dermatite infectiva associada ao HTLV-1: relato de caso. **Anais Brasileiros de Dermatologia**. Rio de Janeiro, v. 71, n. 2, p.115-118, mar./abr.1996.

LIU, H.F.; VANDAMME, A.M.; KAZADI, K.; CARTON, H.; DESMYTER, J.; GOUBAU, P. Familial transmission and minimal sequence variability of human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) in Zaire. **AIDS Research and Human Retroviruses**. v. 10, n. 9, p. 1135-42, sep 1994.

MACEDO, O.; RIBEIRO-LIMA, T.V.; LINHARES, A.O.; MOURA, A.; GOMES, M.L.C.; LINHARES, A.C. Human T-cell lymphotropic virus types I and II infections in a cohort of patients with neurological disorders in Belém, Pará, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical**. v. 46, n.1, p. 13-17. S. Paulo, Feb. 2004

MAHIEUX, R.; HORAL, P.; MAUCLÈRE, P.; MERCEREAU-PIIJALON, O.; GUILLOTTE, M.; MEERTENS, L.; MURPHY, E.; AND GESSAIN, A. Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1 Gag Indeterminate Western Blot Patterns in Central Africa: Relationship to Plasmodium falciparum Infection. **Journal of Clinical Microbiology**. v. 38, n.11, p. 4049-57, Nov 2000.

MAHIEUX, R. and GESSAIN, A. I. "New human retroviruses: HTLV-3 and HTLV-4". **Revue Médecine Tropicale**, v. 65, n. 6, p. 525–528. Mar 2005.

MAHIEUX, R.; GESSAIN, A. The human HTLV-3 and HTLV-4 retroviruses: New members of the HTLV family. **Pathologie Biologie (Paris)**, v. 57, n. 2, p. 161-6, May 2009.

MALONEY, E.M.; BIGGAR, R.J.; NEEL, J.V.; TAYLOR, M.E.; HAHN, B.H.; SHAW, G.M.; BLATTNER, W.A. Endemic human T cell lymphotropic virus type II infection among isolated Brazilian Amerindians. **Journal of Infectious Diseases**, v. 166, n. 1, p. 100-107, 1992.

MALONEY, E.M.; CLEGHORN, F.R.; MORGAN, O.S.; RODGERS-JOHNSON, P.; CRANSTON, B.; JACK, N.; BLATTNER, W.A.; BARTHOLOMEW, C.; MANNING, A. Incidence of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) in Jamaica and Trinidad. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology**. v. 17, n. 2, p.167-170, Feb 1998.

MANEL, N.; BATTINI, J.L.; SITBON, M. Human T cell leukemia virus envelope binding and virus entry are mediated by distinct domains of the glucose transporter GLUT1. **Journal of Biological Chemistry**. v. 280, n. 32, p. 29025-9, Aug 2005.

MATSUOKA, MASAO. PTCL: Lessons from Adult T-cell Leukemia. **Internacional Journal of Hematology**, sup. 2, p. 116-117, 2002.

MATSUOKA, M & JEANG, K.T. Jeang Human T-cell leukaemia virus type 1 (HTLV-1) infectivity and cellular transformation. **Nature Reviews Cancer**. v. 7, n. 4, p. 270-80, Apr 2007.

MATSUOKA, M.; GREEN, P.L. The HBZ gene, a key player in HTLV-1 pathogenesis. **Retrovirology**, v. 6, n. 71, p. 1-8, 2009.

MATSUZAKI, T.; NAKAGAWA, M.; NAGAI, M.; USUKU, K.; HIGUCHI, I.; ARIMURA, K.; KUBOTA, H.; IZUMO, S.; AKIBA, S.; OSAME, M. HTLV-I proviral load correlates with progression of motor disability in HAM/ TSP: analysis of 239 HAM/TSP patients including 64 patients up for 10 years. **Journal of Neurovirology**. v. 7, n. 3, p.228–234, 2001.

MAUCLÈRE, P.; LE HESRAN, J.Y.; MAHIEUX, R.; SALLA, R.; MFOUPOUENDOUN, J.; ABADA, E.T.; MILLAN, J.; DE THÉ, G.; GESSAIN, A. Demographic, ethnic, and geographic differences between human T cell lymphotropic virus (HTLV) type I-seropositive carriers and persons with HTLV-I Gag-indeterminate Western blots in Central Africa. **Journal of Infectious Diseases**. v. 176, n. 2, p. 505-509, Aug 1997.

MERLE, H.; CABRE, P.; OLINDO, S.; MERLE, S.; SMADJA, D. Ocular lesions in 200 patients infected by the human T-cell lymphotropic virus type 1 in martinique (French West Indies). **American Journal of Ophthalmology**. v. 134, n. 2, p. 190 – 195, 2002.

MIURA, T.; FUKUNAGA, T.; IGARASHI, T.; YAMASHITA, M.; IDO, E.; FUNAHASHI, S.; ISHIDA, T.; WASHIO, K.; UEDA, S. AND HASHIMOTO, K. Phylogenetic subtypes of human T-lymphotropic virus type I and their relations to the anthropological background. **Proceedings of the National Academy of Sciences**. v. 91, p. 1124-1127, 1994.

MIURA, T.; YAMASHITA, M.; ZANINOVIC, V.; CARTIER, L.; TAKEHISA, J.; IGARASHI, T.; IDO, E.; FUJIYOSHI, T.; SONODA, S.; TAJIMA, K.; HAYAMI, M. Molecular phylogeny of human T-cell leukemia virus type-I and II of Amerindians in Colombia and Chile. **Journal of Molecular Evolution**. v. 44, n. 1, p. 76-82, 1997.

MIYOSHI, I.; KUBONISHI, I.; YOSHIMOTO, S.; AKAGI, T.; OHTSUKI, Y.; SHIRAIISHI, Y.; NAGATA, K.; HINUMA, Y. Type C virus particles in a cord T-cell line derived by co-cultivating normal human cord leukocytes and human leukaemic T cells. **Nature**, v. 294, p. 770-771. 1981.

MUELLER, N. The epidemiology of HTLV-I infection. **Cancer Causes & Control**. v. 2, n. 1, p. 37-52, 1991.

MURPHY, E.L.; FIGUEROA, J.P.; GIBBS, W.N.; HOLDING-COBHAM, M.; CRANSTON, B.; MALLEY, K.; BODNER, A.J.; ALEXANDER, S.S.; BLATTNER, W.A. Human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) seroprevalence in Jamaica. I. Demographic determinants. **American Journal of Epidemiology**, v. 133, n. 11, p. 1114-24, jun 1991.

NAGAI, M.; USUKU, K.; MATSUMOTO, W.; KODAMA, D.; TAKENOUCI, N.; MORITOYO, T.; HASHIGUCHI, S.; ICHINOSE, M.; BANGHAM, C.R.; IZUMO, S.; OSAME, M. Analysis of HTLV-I proviral load in 202 HAM/TSP patients and 243 asymptomatic HTLV-I carriers: high proviral load strongly predisposes to HAM/TSP. **Journal of Neurovirology**. v. 4, n. 6, p. 586–593, 1998.

NAKANE, S.; SHIRABE, S.; MORIUCHI, R.; MIZOKAMI, A.; FURUYA, T.; NISHIURA, Y.; OKAZAKI, S.; YOSHIZUKA, N.; SUZUKI, Y.; NAKAMURA, T.; KATAMINE, S.; GOJOBORI, T.; EGUCHI, K. Comparative molecular analysis of HTLV-I proviral DNA in HTLV-I infected members o **Journal of Neurovirology**. v. 6, n. 4, p. 275–283, 2000.

NEELY, S.M. Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma. **The Western Journal of Medicine**. v. 150, n. 5, p. 557-561; May 1989

NICOT, C.; HARROD, R.L.; CIMINALE, V. AND FRANCHINI, G. Human T-cell leukemia/ lymphoma virus type 1 nonstructural genes and their functions. **Oncogene**. 24, p. 6026–6034, 2005.

NOBRE, V.; GUEDES, A.C.M.; PROIETTI, F.A.; STANCIOLLI, E.; MARINA LOBATO MARTINS, M.L.; SERUFO, J.C.; ANTUNES, C.M.; GROSSI, M.A.; LAMBERTUCCI, J.R. Lesões dermatológicas em pacientes infectados pelo vírus linfotrópico humano de células T do tipo 1 (HTLV-I). **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina tropical**. v. 38, n. 1, p. 43-52, jun./fev., 2005.

NYAMBI, P.N.; VILLE, Y.; LOUWAGIE, J.; BEDJABAGA, I.; GLOWACZOWER, E.; PEETERS, M.; KEROUEDAN, D.; DAZZA, M.; LAROUZE, B.; VAN DER GROEN, G.; DELAPORTE, E. Mother-to-child transmission of human T cell lymphotropic virus types I and II (HTLV-I/II) in Gabon: a prospective follow-up of four years. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 12, n. 2, p. 187-192, 1996.

OSAME, M.; USUKU, K.; IZUMO, S.; IJICHI, N.; AMITANI, H.; IGATA, A.; MATSUMOTO, M.; TARA, M. HTLV-I associated myelopathy, a new clinical entity. **Lancet** 1 (8488), p. 1031–1032, May 1986.

OSAME, M.; JANSSEN, R.; KUBOTA, H.; NISHITANI, H.; IGATA, A.; NAGATAKI, S.; MORI, M.; GOTO, I.; SHIMABUKURO, H.; KHABBAZ, R., *et al.* Nationwide survey of HTLV-I-associated myelopathy in Japan: association with blood transfusion. **Annals of Neurology**. v. 28, n. 1, p. 50–56, 1990.

OSAME M. Review of WHO Kagoshima meeting and diagnostic guidelines for HAM/TSP. in: Blattner WA. **Human Retrovirology: HTLV**, New York: Raven , 1990. p. 191-197.

OSAME M. HTLV-I and HTLV-II. In NATH, Navindra, **Clinical Neurovirology**, Bethesda, Maryland : Informa Health Care, 2003. p. 297-307.

PIQUE, C.; URETA-VIDAL, A.; GESSAIN, A., CHANCEREL, B.; GOUT, O.; TAMOUZA, R.; AGIS, F. and DOKHELAR, M-C. Evidence for the Chronic In Vivo Production of Human T Cell Leukemia Virus Type I Rof and Tof Proteins from Cytotoxic T Lymphocytes Directed against Viral Peptides. **Journal of Experimental Medicine**. n. 191, p. 567-572, 2000.

POIESZ, B.J.; RUSCETTI, F.W.; GAZDAR, A.F.; BUNN, P.A.; MINNA, J. D. AND GALLO, R. C. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. **Proceedings of the National Academy of Sciences, USA**, v. 77, n. 12, Dec 1980.

POIESZ, B.J.; DUBE, S.; CHOI, D.; ESTEBAN, E.; FERRER, J.; LEON-PONTE, M.; PEREZ, G.E.; GLASER, J.; DEVARE, S.G.; VALLARI, AS.; SCHOCHETMAN, G. Comparative performances of an HTLV-I/II EIA and other serologic and PCR assays on samples from persons at risk for HTLV-II infection. **Transfusion**. v. 40, n. 8, p. 924-930, Aug 2000.

POPOVIC, M.; SARIN, P.S.; ROBERT-GURROFF, M.; KALYANARAMAN, V.S.; MANN, D.; MINOWADA, J.; GALLO, RC. Isolation and transmission of human retrovirus (human t-cell leukemia virus). **Science**. v. 219, n. 4586, p. 856-859, Feb 1983.

PORTO, M.A.F.; ALCÂNTARA, L.M.; LEAL, M.; CASTRO, N. AND CARVALHO, E.M. Atypical Clinical Presentation Of Strongyloidiasis In A Patient Co-Infected With Human T Cell Lymphotropic Virus Type I. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**. v. 72, n. 2, p. 124-125, 2005.

PORTO, M.A.F.; MUNIZ, A.; OLIVEIRA JÚNIOR, J..E.; CARVALHO. E.M. Implicações clínicas e imunológicas da associação entre o HTLV-1 e a estrogloidíase. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. v. 35, n. 6, p. 641-649, nov./dez, 2002.

PROIETTI, F.A.; CARNEIRO-PROIETTI, A.B.F.; CATALAN SOARES, B.C. AND MURPHY E. L. Global epidemiology of HTLV-I infection and associated diseases. **Oncogene**. 24, p. 6058–6068, 2005.

RATNER, L.; PHILPOTT, T.; TROWBRIDGE, D.B. Nucleotide sequence analysis of isolates of human T-lymphotropic virus type 1 of diverse geographical origins. **AIDS Research and Human Retroviruses**, v. 7, n. 11, p. 923-41, 1991.

RIBAS, J. R. G. & MELO, G. C. N. Mielopatia associada ao vírus linfotrópico humano de células T do tipo 1 (HTLV-1). **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. v. 35, n. 4, p. 377-384, jul./ago. 2002.

SABOURI, A. H.; SAITO M.; KOICHIRO, U.; BAJESTAN, S.N.; MAHMOUDI, N.; FORUGHIPOUR, M.; SABOURI, Z.; ABBASPOUR, Z.; GOHARJOO, M. E.; KHAYAMI, E.; HASANI, A.; IZUMO, S.; ARIMURA, K.; FARID, R.; OSAME, M. Differences in viral and host genetic risk factors for development of human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1)-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis between Iranian and Japanese HTLV-1-infected individuals. **Journal of General Virology**. v. 86, p. 773-781, 2005.

SAITO, M.; MATSUZAKI, T.; SATOU, Y.; YASUNAGA, J-I.; SAITO, K.; ARIMURA, K.; MATSUOKA, M. AND OHARA, Y. *In vivo* expression of the HBZ gene of HTLV-1 correlates with proviral load, inflammatory markers and disease severity in HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). **Retrovirology**, v.6, n.19, p.1-11, 2009.

SANTOS, E.L.; TAMEGÃO-LOPES, B.; ALMEIDA, M.L.F.; ISHAK, M.G.; ISHAK, R.; LEMOS JOSÉ, A.R. Caracterização molecular do HTLV-1/2 em doadores de sangue em Belém, Estado do Pará: primeira descrição do subtipo HTLV-2b na região Amazônica. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**. v. 42, n. 3, p. 71-276. S.Paulo, June 2009.

SANTOS, FLN.; LIMA, F.W.M. Epidemiologia, fisiopatogenia e diagnóstico laboratorial da infecção pelo HTLV-I. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 41, n. 2, p. 105-16, abril 2005.

SEGURADO, A.A.C.; BIASUTTI, C.; ZEIGLER, R.; RODRIGUES, C.; DAMAS, C.D.; MARIA LÚCIA SG JORGE, MARCHIORI, P.E. Identification of human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) subtypes using restricted fragment length polymorphism in a cohort of asymptomatic carriers and patients with HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis from São Paulo, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 97, n. 3, p. 329-333, 2002.

SEGURADO, A.A.C.; BIASUTTI, C.; ZEIGLER, R.; RODRIGUES, C.; DAMAS, C.D.; MARIA LÚCIA SG JORGE, MARCHIORI, P.E. Identification of human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) subtypes using restricted fragment length polymorphism in a cohort of asymptomatic carriers and patients with HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis from São Paulo, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 97, n. 3, p. 329-33, 2002.

SHIMOYAMA, M. Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma. A report from the Lymphoma Study Group (1984-87). **British Journal of Haematology**. v. 79, n. 3, p. 428-37, Nov 1991.

SHIMOYAMA, M.; SUEMASU, K. THE T- AND B-CELL MALIGNANCY STUDY GROUP. The third nation-wide study on adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) in Japan: Characteristic patterns of HLA antigen and HTLV-I infection in ATL patients and their relatives. **International Journal of Cancer**, v. 41, n. 4, p. 505 – 512, 1988.

SHINDO, N.; ALCANTARA, L.C.; VAN DOOREN, S.; SALEMI, M.; COSTA, M.C.; KASHIMA, S.; COVAS, D.T.; TEVA, A.; PELLEGRINI, M.; BRITO, I.; VANDAMME, A.M.; GALVÃO-CASTRO B. Human retroviruses (HIV and HTLV) in Brazilian Indians seroepidemiological study and molecular epidemiology of HTLV type 2 isolates. **AIDS Research and Human Retroviruses**, v. 18, n. 1, p. 71-7, 2002.

SPALTON, D.J.; NICHOLSON, F. HTLV-I infection in human disease. **British Journal of Ophthalmology**, v. 75, n. 3, p.174–175, Mar 1991.

STUVER, S.O.; TACHIBANA, N.; OKAYAMA, A.; SHIOIRI, S.; TSUNETOSHI, Y.; TSUDA, K.; MUELLER, N.E. Heterosexual transmission of human T cell leukemia /lymphoma virus type I among married couples in southwestern Japan: an initial report from the Miyazaki Cohort Study. **Journal of Infectious Diseases**, v. 167, n. 1, p. 57-65, jan 1993.

SWEET, R.D. A pattern of eczema in Jamaica. **British Journal of Dermatology**. v. 78, p. 93-100, 1966.

TADAHIKO IGAKURA T.; JANE C. STINCHCOMBE, J.C.; PETER K. C. GOON, P.K.C.; GRAHAM P. TAYLOR, G.P.; GRIFFITHS, J.N.; TANAKA, Y.; OSAME, M.; BANGHAM, C.R.M. Spread of HTLV-I Between Lymphocytes by Virus-Induced Polarization of the Cytoskeleton. **Science**. v. 299, p. 1713-1716, 2003.

TAKATSUKI, K. Review: Discovery of adult T-cell leukemia. **Retrovirology**. v. 2, n.16; 2005. doi:10.1186/1742-4690-2-16

TAKE, H.; UMEMOTO, M.; KUSUHARA, K.; KURAYA, K. Transmission routes of HTLV-I: an analysis of 66 families. **Japanese Journal of Cancer Research**, v. 84, n. 12, p. 1265-7, dec 1993.

TAKEMOTO, S.; MATSUOKA, M.; YAMAGUCHI, K.; TAKATSUKI, K. A novel diagnostic method of adult T-cell leukemia: monoclonal integration of human T-cell lymphotropic virus type I provirus DNA detected by inverse polymerase chain reaction. **Blood**. v. 84, n. 9, p. 3080-3085, 1994.

TAMURA K. "Clinical classification of adult T-cell leukemia and its complications". **Japanese Journal of Clinical Pathology Rinsho Byori**. v. 44, n. 1, p.19-23, Jan 1996.

TILLMANN, M.; WESSNER, R.; WIGDAHL, B. Identification of human T-cell lymphotropic virus type I 21-base-pair repeat-specific and glial cell-specific DNA-protein complexes. **Journal of Virology**. v. 68, n. 7, p. 4597–4608, 1994.

THÉ, G.D. AND BOMFORD, R. An HTLV-I vaccine: why, how, for whom? **AIDS Research and Human Retroviruses**. v. 9, n. 5, p. 381–386, 1993.

URETA-VIDAL, A.; GESSAIN, A.; YOSHIDA, M.; TEKAIA, F.; GARIN, B.; GUILLEMAIN, B.; SCHULZ, T.; FARID, R. & DE THE, G. Phylogenetic classification of human T cell leukaemia/lymphoma virus type I genotypes in five major molecular and geographical subtypes. **Journal of General Virology**, v. 75, p. 3655-3666, 1994.

URETA-VIDAL, A.; ANGELIN-DUCLOS, C.; TORTEVOYE, P.; MURPHY, E.; LEPÈRE, J.F.; BUIGUES, R.P.; JOLLY, N.; JOUBERT, M.; CARLES, G.; POULIQUEN, J.F.; DE THÉ, G.; MOREAU, J.P.; GESSAIN, A. Mother-to-child transmission of human T-cell-leukemia/lymphoma virus type I: implication of high antiviral antibody titer and high proviral load in carrier mothers. **International Journal of Cancer**. v. 82, n. 6, p.832-836, Sept 1999.

VALLINOTO, A.C.R.; ISHAK, M. O. G.;AZEVEDO, V. N.; VICENTE, A.C.P.; OTSUKI, K.; HALL, W.W.; ISHAK R. Molecular Epidemiology of Human T-Lymphotropic Virus Type II Infection in Amerindian and Urban Populations of the Amazon Region of Brazil. **Human Biology**. Rio de Janeiro, v. 74, n. 5, p. 633-644, Oct 2002.

VARMA, M.; RUDOLPH, D.L.; MARLYSE KNUCHEL, M.; SWITZER, W.M.; HADLOCK, K.G.; VELLIGAN, M.; CHAN, L.; STEVEN, K. H. FOUNG, S.K. AND LAL, R.B. Enhanced Specificity of Truncated Transmembrane Protein for Serologic Confirmation of Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1) and HTLV-2 Infections by Western Blot (Immunoblot) Assay Containing Recombinant Envelope Glycoproteins. **Journal Of Clinical Microbiology**, p. 3239–3244, Dec. 1995.

VARMUS, H. Regulation of HIV and HTLV gene expression. **Genes & Development**. v. 2 n. 9, p. 1055–1062, 1988.

VRIELINK, H.; REESINK, H.W. HTLV-I/II prevalence in different geographic locations. **Transfusion Medicine Reviews**, v 18, n. 1, p. 46-57, Jan 2004.

VRIELINK, H.; REESINK, H.W. HTLV-I/II prevalence in different geographic locations. **Transfusion Medicine Reviews**, v 18, n. 1, p. 46-57, Jan 2004.

WATTEL, E.; VARTANIAN, J.P.; PANNETIER, C.; WAIN-HOBSON, S. Clonal expansion of human T-cell leukemia virus type I-infected cells in asymptomatic and

symptomatic carriers without malignancy. **Journal of Virology**. v. 69, n. 5, p. 2863-2868. 1995

WILKS, R.; HANCHARD, B.; MORGAN, O.; WILLIAMS, E.; CRANSTON, B.; SMITH, ML.; RODGERS-JOHNSON, P.; MANNS, A. Patterns of HTLV-I infection among family members of patients with adult T-cell leukemia/lymphoma and HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. **International Journal of Cancer**. v. 65, n. 2, p. 272-273, Jan 1996.

WOLFE, N.D.; HENEINE, W.; CARR, J.K.; GARCIA, A.D.; SHANMUGAM, V.; TAMOUFE, U.; TORIMIRO, J.N.; PROSSER, A.T.; LEBRETON, M.; MPOUDI-NGOLE, E.; MCCUTCHAN, F.E.; BIRX, D.L.; FOLKS, T.M.; BURKE, D.S. AND SWITZER, W.M. Emergence of unique primate T-lymphotropic viruses among central African bushmeat hunters. **Proceedings of the National Academy of Sciences**. v. 102, n. 22, p. 7994-7999, 2005.

XIE, L. AND GREEN, P.L. "Envelope Is a Major Viral Determinant of the Distinct In Vitro Cellular Transformation Tropism of Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 (HTLV-1) and HTLV-2". **Journal of Virology**. v. 79, n. 23, p. 14536–14545, Dec 2005.

YAMAMOTO, J.H.; SEGURADO, A.A.; HIRATA, C.E.; SAMPAIO, M.W.; SOUZA, E.C.; NUKUI, Y.; CLIQUET, M.; SAE'Z-ALQUE'ZAR, A.; OLIVALVES, E.; MOCHIZUKI, M. Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1 Infection and Ocular Manifestations in São Paulo, Brazil. **Archives of Ophthalmology**, v. 117, Apr. 1999.

YASHIKI, S.; FUJIYOSHI, T.; ARIMA, N.; OSAME, M.; YOSHINAGA, M.; NAGATA, Y.; TARA, M.; NOMURA, K.; UTSUNOMIYA, A.; HANADA, S.; TAJIMA, K.; SONODA, S. HLA-A*26 HLA-B*4002, HLA-B*4006, and HLAB* 4801 alleles predispose to adult T cell leukemia: the limited recognition of HTLV type 1 tax peptide anchor motifs and epitopes to generate anti-HTLV type 1 tax CD8(–) cytotoxic T lymphocytes. **AIDS Research and Human Retroviruses**. v. 17, n. 11, p. 1047-1061, Jul 2001.

YASUNAGA, J-I. and MATSUOKA, M. HTLV-I and leukemogenesis. **Uirusu**. v. 56, n.2, p.241-9. Dec 2006

YOSHIDA, M.; MIYOSHI, I.; HINUMA, Y. Isolation and characterization of retrovirus from cell lines of human adult T-cell leukemia and its implication in the disease. **Proc Proceedings of the National Academy of Sciences, USA**. v. 79, p. 2031-2035, 1982.

YOSHIDA, M.; SEIKI M.; YAMAGUCHI, K.; AND TAKATSUKI, K. Monoclonal integration of human T-cell leukemia provirus in all primary tumors of adult T-cell leukemia suggests causative role of human T-cell leukemia virus in the disease. **Proceedings of the National Academy of Sciences. USA.** v. 81, n. 8, p. 2534–2537, 1984.

ZANINOVIC, V.; ZAMORA, T.; TAJIMA, K. Origins of T-cell leukaemia virus. **Nature** 344, v. 299, n. 22, Mar. 1990.

ZANINOVIC, V.; SANZON, F.; LOPEZ, F.; VELANDIA, G.; BLANK, A.; BLANK, M.; FUJIYAMA, C.; YASHIKI, S.; MATSUMOTO, D.; KATAHIRA, Y. Geographic independence of HTLV-I and HTLV-II foci in the Andes highland, the Atlantic coast, and the Orinoco of Colombia. **AIDS Research and Human Retroviruses.** v. 10, n. 1, p. 97-101, Jan 1994.

ZANINOVIC, V. On the etiology of tropical spastic paraparesis and human T-cell lymphotropic virus-I-associated myelopathy. **International Journal of Infectious Diseases.** v. 3, n. 3, p.168-176, Spring 1999.

ZEHENDER, G.; MADDALENA, C.; GIANOTTO, M.; CAVALLI, B.; SANTAMBROGIO, S.; ORSO M.; MORON, M.; GALLI, M. High prevalence of false-negative anti-HTLV type I/II enzyme-linked immunosorbent assay results in HIV type 1-positive patients. **AIDS Research and Human Retroviruses,** v. 13, n. 13, p. 1141-1146, 1997.

APÊNDICES

APÊNDICE - I

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Projeto de Pesquisa: **Integração de Serviços clínico-ambulatorial e laboratorial no estudo da infecção por HTLV em Belém - Pará.**

Esclarecimento sobre a pesquisa

A pesquisa sobre a transmissão do HTLV a partir de portadores do vírus visa, sobretudo, investigar a existência de casos positivos em seus familiares (mães, marido, esposa, filhos, etc.), para prevenir o aparecimento de doenças do sistema nervoso que podem levar a paralisia nas pernas, impotência, perdas de controle urinário e da defecação e outros sintomas, ou prevenir alterações no sangue que podem representar doença maligna como leucemia/linfoma.

Serão realizados exames em seu sangue e fezes. A coleta de sangue não apresenta risco maior que o de uma coleta para qualquer outro tipo de exame de sangue (hemograma, glicose, colesterol, etc...).

Os novos casos descobertos por este estudo, passarão a ser atendidos no ambulatório do Núcleo de Medicina Tropical onde serão acompanhados por médicos de várias especialidades (clínico, infectologista, dermatologista). Se houver indicação, serão submetidos a outros exames ou será oferecida uma conduta mais adequada, como o acompanhamento de fisioterapeuta.

Para toda a comunidade é importante que casos novos dessa infecção sejam descobertos e controlados, pois desta forma se estará diminuindo a propagação do vírus e das doenças causadas por ele, o que também é o grande objetivo desta pesquisa.

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, _____, declaro que li as informações acima sobre a pesquisa **“Integração de Serviços clínico-ambulatorial e laboratorial no estudo da infecção por HTLV em Belém - Pará.”**, e que me sinto perfeitamente esclarecido sobre o conteúdo da mesma, assim como de seus riscos e benefícios. Declaro ainda que por minha livre e espontânea vontade, aceito participar da pesquisa, permitindo a coleta de material para exames, além de fornecer informações sobre minha pessoa e familiares, para o preenchimento de fichas referentes ao estudo da pesquisa, as quais serão sigilosamente preservadas e somente poderão ser utilizadas como dados impessoais em relatórios e publicações científicas.

Belém-Pa _____ de _____ de 2008.

Assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável

APÊNDICE – II

FICHA CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICA

Nome: _____ **Sexo:** _____ **Idade:** _____
Profissão: _____ **Estado civil:** _____ **Procedência:** _____
Instrução: _____ **Inst. encaminhadora:** _____
Residência (município): _____ **Anterior1:** _____ **Anterior2:** _____
Nº familiares residentes: _____ **Renda familiar:** _____

Histórico

Transusão de sangue?	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	data:
Foi submetido à cirurgia?	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	data:
Faz uso de drogas?	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	qual?
Faz uso de preservativos?	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	freqüência?
Homossexualidade?	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	
Relacionamento sexual?	<input type="checkbox"/> estável		
	<input type="checkbox"/> promíscuo	nº de parceiros sexuais:	
Amamentado?	<input type="checkbox"/> sim	<input type="checkbox"/> não	Por quanto tempo?

Aspectos Clínicos

Fraqueza nas pernas	<input type="checkbox"/>	dor nas pernas	<input type="checkbox"/>
↓da força Muscular	<input type="checkbox"/>	Parestesias	<input type="checkbox"/>
Distúrbios miccionais?	<input type="checkbox"/> retenção	<input type="checkbox"/> incontinência	
	<input type="checkbox"/> urgência	<input type="checkbox"/> ausentes	
Constipação intestinal	<input type="checkbox"/>	incontinência fecal	<input type="checkbox"/>
Disfunção erétil	<input type="checkbox"/>	diminuição da libido	<input type="checkbox"/>
Dermatite	<input type="checkbox"/> infeciosa	<input type="checkbox"/> escabiose	
	<input type="checkbox"/> ausente	<input type="checkbox"/> outras _____	
Artralgias	<input type="checkbox"/>	alterações da visão	<input type="checkbox"/>
Outras doenças	_____		

Familiares comunicantes

Nº de filhos _____ Tem mãe viva? sim não n° de irmãos _____
 Tem relação estável com cônjuge? sim não a quanto tempo? _____

Hemograma

Leucopenia abaixo de 5.000 sim → valor: _____ não
 Leucocitose acima de 10.00 sim → valor: _____ não
 Plaquetopenia sim → valor: _____ não
 Presença de Flower cell sim não
 Presença de linfócitos atípicos sim não

Exames do HTLV**Teste sorológico anti-HTLV (Elisa)**

resultado Positivo → data _____ data _____ data _____

resultado negativo → data _____ data _____ data _____

Teste Western Blot HTLV-1 HTLV-2

resultado Positivo → data _____ data _____ data _____

resultado negativo → data _____ data _____ data _____

PCR (Reação em Cadeia da Polimerase) HTLV-1 HTLV-2

resultado Positivo → data _____ data _____ data _____

resultado negativo → data _____ data _____ data _____

Parasitoscopia das fezes

Strongyloides stercoralis? presente ausente não realizado

APÊNDICE – III

SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL

PROJETO DE PESQUISA/EXTENSÃO – HTLV

REGISTRO _____ DATA DA COLETA: ____/____/_____
MATERIAIS COLETADOS: _____

INFORMAÇÕES CADASTRAIS

NOME: _____ IDADE: _____
SEXO _____ ESTADO CIVIL: _____
PROFISSÃO/OCUPAÇÃO _____
ENDEREÇO: _____ BAIRRO: _____
CIDADE: _____ ESTADO: _____ TELEFONES: _____
Residência Anterior 1 _____ Resid Anterior 2 _____

PARENTESCO: _____ DATA DE NASC.: ____/____/_____

INFORMAÇÕES CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS (Sim e Não)

() HISTÓRIA DE CÂNCER NA FAMÍLIA QUAL TIPO DE CÂNCER, TIPOS: _____

() DOENÇAS ASSOCIADAS QUAIS? _____

() EXAMES DE FEZES RECENTES –

Resultado: _____

() TOMOU VERMÍFUGO RECENTE, QUANDO _____

() COSTUMA ANDAR DESCALÇO?

() DEIXA EM ÁGUA COM HIPOCLORITO AS VERDURAS E LEGUMES?

() TRANSFUSÃO DE SANGUE _____, () CIRURGIA _____

() DROGA INJETÁVEL () USA PRESERVATIVOS,

() MÃE VIVA, Nº DE IRMÃOS _____, Nº DE FILHOS _____

() FOI AMAMENTADO NO PEITO _____, QUANTO TEMPO _____

RELAÇÃO SEXUAL:

() HOMOSSEXUAL () HETEROSSEXUAL () ESTÁVEL- TEMPO _____

() TEVE MAIS DE 1 PARCEIRO SEXUAL NA VIDA – Nº DE PARCEIROS _____

() AMAMENTOU OS FILHOS? QTO TEMPO? _____

INFORMAÇÕES SÓCIO-ECONÔMICAS

RENDA FAMILIAR: () < QUE 1 SALÁRIO MÍNIMO () 1 MÍNIMO () DE 2 A 5 MÍNIMOS () DE 5 A 10 MÍNIMOS () > DE 10 MÍNIMOS.

ESCOLARIDADE: () NÃO ALFABETIZADO () ENSINO FUNDAMENTAL () ENSINO MÉDIO () ENSINO SUPERIOR

TIPO DE MORADIA: () ALVENARIA () MADEIRA () OUTRA

NÚMERO DE PESSOAS NA CASA: _____ ADULTOS _____ CRIANÇAS,

NÚMERO DE CÔMODOS DA CASA: _____.

ANEXOS

ANEXO - I



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

PARECER DE ÉTICA DE PROJETO DE PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

1. **Protocolo:** N°071/2006-CEP/NMT
2. **Projeto de Pesquisa:** INTEGRAÇÃO DE SERVIÇOS CLÍNICO-AMBULATORIAL E LABORATORIAL NO ESTUDO DA INFEÇÃO POR HTLV EM BELÉM – PARÁ.
3. **Pesquisador Responsável:** Maísa Silva de Sousa.
4. **Instituição / Unidade:** NMT/UFPA.
5. **Data de Entrada:** 07/11/2006.
6. **Data do Parecer:** 28/11/2006.

PARECER

O Comitê de Ética em Pesquisa do NMT/UFPA apreciou o protocolo em tela durante a reunião realizada no dia 28/11/2006. Considerando que foram atendidas as exigências da Resolução 196/96-CNS/MS, manifestou-se pela aprovação do parecer do relator.

Parecer: **APROVADO.**

Belém, 28 de novembro de 2006.

Teiichi Oikawa
Profº Teiichi Oikawa

Coordenador do CEP-NMT/UFPA.

ANEXO - II

SISTEMA DE INFORMAÇÕES DO HTLV

HTLV - Registro de pacientes

Nº do Prontuário: 1001 Nome: A P M Data do nascimento: 11/10/1958

Idade: 51 Sexo: F Estado civil: casado Profissão: servente

Endereço: Antonio Everdosa, 2312 Bairro: Pedreira Telefone: 3244-1101

Nome do pai: H da P Nome da Mãe: E dos S B P Tipo: HTLV-1

Procedência: HEMOPA Outro telefone: 8171-4727 1ª Consulta: 20/8/2004

Exames Sintomas Antecedentes Comunicantes

Prontuário: 1001 Data: 27/8/2004

Sem sintomas: Fraqueza nas pernas: Dor nas pernas: Dor lombar ou Dorsal:

Parestesias: Urgência miccional: Incontinência urinária: Retenção Urinária:

Constipação intestinal: Dermatite: Diminuição da libido e potência sexual:

Distúrbios Visuais: Dificuldade de deambular: Artralgias:

Outros: dores e fraqueza em MMII

Registro: 1 de 1

Registro: 5 de 582

Controle de comunicantes

Registro: 1362-C Caso índice: 1362 Cadastrado? não N* Etnia: sr

Nome: L M C S Idade: 61 Sexo: F

Estado civil: casado Profissão: Domestica Fone1: 3081-3317

Endereço: Pass. Marinho 409 Bairro: Sacramenta Fone2:

Residência anterior 1: Residência anterior 2:

Parentesco: irmã

Exames Antecedentes pessoais Condição social Situação

Código: 1362-C Droga injetável: não

História de câncer: não Preservativo: não

Qual câncer: Mãe viva: não

Doença: sim N° de irmãos: 5

Qual doença?: dermatite N° de filhos: 1

E_fezes recente: não Relação sexual: Heterossexual

Usou vermifugo? não Relação estável: sim

Quando? Tempo: 27 anos

Transusão: não N° de parceiros: 1

Quantas? 0 Amamentado:

Cirurgias: não Tempo:

Quantas 0

Registro: 40 de 297