



**“Nada melhor que um sonho para criar o futuro”**

**Victor Hugo**

**“Dedico este trabalho aos meus pais  
Cléa e Ray que amo tanto e ao meu irmão Taylo,  
Minha família é a base tudo sem eles eu nada seria”**

**“Ao amor da minha vida Rafael Sales”**

## **Agradecimentos**

Gostaria de agradecer primeiramente a Deus por ter iluminado o meu caminho, me dando força para vencer os obstáculos para a realização e o término deste trabalho.

Agradeço aos Coordenadores do laboratório de virologia Prof. Dr. Ricardo Ishak e Profª Dra. Marluísa de Oliveira Guimarães Ishak por permitirem meu ingresso ao laboratório, para estagiar desde a minha iniciação científica até o termino do meu mestrado.

Agradeço a minha orientadora Profª Dra. Marluísa de Oliveira Guimarães Ishak que foi minha orientadora desde a minha iniciação científica, TCC e mestrado, que sempre me deu muito incentivo, apoio, orientação, força enfim minha eterna orientadora e meu exemplo profissional.

Agradeço ao Prof. Dr.Ricardo que além permitir a minha entrada do laboratório de virologia me incentivou bastante e sempre se disponibilizou para atender as minhas dúvidas.

Agradeço a todos os professores do laboratório de virologia: Profª MSc. Vânia Azevedo, Profª MSc. Rosimar Martins, Prof. Dr. Luiz Fernando Machado e Prof. Dr Antonio Vallinoto, pelo apoio, amizade e conselhos dados no período que estive no laboratório.

Agradeço a todos os estagiários e funcionárias do laboratório de virologia que colaboraram para a realização deste trabalho. Especialmente as minhas grandes amigas Paula Costa, Izete Maria, Carol Almeida, Renata Hermes, Jacqueline Cortinhas, Rosi Martins, Helena Pessoa, Beth Alves, Bete Pires, Ivina Lopes, Rogério Valois, Ethienne Santos que sempre estiverem presentes quando precisei.

Agradeço aos Médicos da UREMIA Dra. Maria de Nazaré Folha, Dr. Paulo Guzzo, Dra. Suely Bastos e seus respectivos secretários, pela ajuda na localização das pacientes.

Agradeço ao Prof. Dr. Eduardo Melo pelo auxílio em minha análise estatística.

O Apoio financeiro das instituições CAPES, UNESCO, PN-DST AIDS e o apoio estrutural da UFPA, do ICB, secretaria de pós-graduação do BAIP

Aos meus pais que sempre me apoiaram e me amaram incondicionalmente cada momento em minha vida e sempre estiveram ao meu lado me apoiando e torcendo por mim

Ao grupo das minhas melhores amigas: Dafne Mendonça, Andréa Monteiro, Daisy Elaine, Márcia Santos, Paloma Daguer, Paula Costa, Milena Magalhães, Renata Mendonça, Lílian Freitas e Maria Helena Maia.

Ao meu namorado Rafael Sales pelo amor, amizade, carinho, compreensão, apoio, força e entendimento de muitas de minhas ausências.

## SUMÁRIO

	<b>Páginas</b>
<b>LISTA DE TABELAS</b>	9
<b>LISTA DE FIGURAS</b>	11
<b>RESUMO</b>	12
<b>ABSTRACT</b>	13
<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>14</b>
1.1 HISTÓRICO DO HIV-1.....	14
1.2 BIOLOGIA DO HIV-1.....	15
1.2.1 <b>Taxonomia</b> .....	15
1.2.2 <b>Biologia do HIV-1</b> .....	15
1.2.3 <b>Replicação do HIV-1</b> .....	18
1.3 EPIDEMIOLOGIA DO HIV-1.....	20
1.3.1 <b>Modos de transmissão</b> .....	20
1.3.2 <b>Prevalência</b> .....	23
1.3.3 <b>Epidemiologia molecular do HIV-1</b> .....	29
1.4 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL.....	34
1.4.1 <b>Sorologia</b> .....	34
1.4.2 <b>Reação em cadeia mediada pela polimerase (PCR)</b> .....	35
1.5 HISTÓRICO DO HTLV-1/2 .....	36
1.6 BIOLOGIA DO HTLV .....	37
1.6.1 <b>Taxonomia</b> .....	37
1.6.2 <b>Biologia do HTLV</b> .....	37
1.6.3 <b>Replicação do HTLV</b> .....	40
1.7 EPIDEMIOLOGIA DO HTLV-1/2.....	42
1.7.1 <b>Modos de transmissão</b> .....	42
1.7.2 <b>Variabilidade genética do HTLV</b> .....	43
1.7.3 <b>Aspectos epidemiológicos</b> .....	44
1.7.4 <b>Co-infecção HTLV-1/2 e HIV-1</b> .....	48
1.8 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DO HTLV.....	49
1.8.1 <b>Sorologia</b> .....	49
1.8.2 <b>Testes confirmatórios da infecção pelo HTLV</b> .....	50
1.9 BIOLOGIA DO CMV.....	50

1.9.1	<b>Taxonomia</b> .....	50
1.9.2	<b>Biologia do CMV</b> .....	51
1.9.3	<b>Replicação do CMV</b> .....	53
1.10	EPIDEMIOLOGIA DO CMV .....	55
1.10.1	<b>Modos de transmissão</b> .....	55
1.10.2	<b>Prevalência</b> .....	56
1.10.3	<b>Co-infecção CMV e HIV-1</b> .....	59
1.11	DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DO CMV .....	61
1.11.1	<b>Sorologia</b> .....	61
1.11.2	<b>Outros testes para a detecção do CMV</b> .....	62
1.12	HISTÓRICO DO VHB.....	62
1.13	BIOLOGIA DO VHB.....	63
1.13.1	<b>Taxonomia</b> .....	63
1.13.2	<b>Biologia do VHB</b> .....	63
1.13.3	<b>Replicação do VHB</b> .....	65
1.14	EPIDEMIOLOGIA DO VHB.....	68
1.14.1	<b>Modos de transmissão</b> .....	68
1.14.2	<b>Prevalência</b> .....	70
1.14.3	<b>Epidemiologia molecular do VHB</b> .....	74
1.14.4	<b>Co-infecção VHB e HIV-1</b> .....	75
1.15	DIAGNOSTICO LABORATORIAL .....	78
1.15.1	<b>Sorologia</b> .....	78
1.15.2	<b>Outros testes para a detecção do VHB</b> .....	79
1.16	OBJETIVOS .....	81
1.16.1	<b>Objetivo Geral</b> .....	81
1.16.2	<b>Objetivos Específicos</b> .....	81
<b>2</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	<b>82</b>
2.1	POPULAÇÕES EXAMINADAS .....	82
2.2	OBTENÇÃO DAS AMOSTRAS.....	83
2.3	SOROLOGIA.....	83
2.3.1	<b>Deteção de Anticorpos Anti-HTLV-1/2</b> .....	83

2.3.2	<b>Detecção de Anticorpos Anti-CMV.....</b>	84
2.3.3	<b>Detecção de Anticorpos Anti-VHB e Antígenos do VHB.....</b>	84
2.4	<b>ANÁLISE ESTATÍSTICA.....</b>	84
2.5	<b>ASPECTOS ÉTICOS .....</b>	85
<b>3</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	86
<b>4</b>	<b>DISCUSSÃO .....</b>	107
<b>5</b>	<b>CONCLUSÕES .....</b>	118
	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	120
	<b>ANEXOS.....</b>	169



**LISTA DE TABELAS**

	<b>páginas</b>
Tabela 01- População estudada de grávidas portadoras do HIV-1 e crianças	82
Tabela 02- Características sócio-demográficas do grupo populacional de mulheres grávidas portadoras do HIV-1 no Estado do Pará	87
Tabela 03- Distribuição dos possíveis fatores na população de mulheres grávidas portadoras do HIV-1 no Estado do Pará	89
Tabela 04- Características sócio-demográficas do grupo populacional de mulheres grávidas portadoras do HIV-1 no Estado de Tocantins	91
Tabela 05- Distribuição dos possíveis fatores na população de mulheres grávidas portadoras do HIV-1 no Estado de Tocantins	93
Tabela 06- Distribuição dos marcadores pela infecção pelo VHB em mulheres grávidas portadoras do HIV-1 no Estado do Pará	95
Tabela 07- Distribuição dos marcadores pela infecção pelo VHB em mulheres grávidas portadoras do HIV-1 no Estado de Tocantins	97
Tabela 08- Distribuição da infecção pelo VHB de acordo com as características sócio-demográficas entre as co-infectadas HIV-1/VHB	99
Tabela 09- Distribuição da infecção pelo VHB de acordo com os fatores de risco entre as co-infectadas HIV-1/VHB	100
Tabela 10- Distribuição das contagens de linfócitos T CD4 <sup>+</sup> e CD8 <sup>+</sup> e carga viral entre os indivíduos co-infectados HIV-1/VHB e as VHB negativas	101

**LISTA DE TABELAS (continuação)**

	<b>páginas</b>
Tabela 11- Associação entre carga viral e o risco de transmissão vertical do HIV-1 para o conceito das mães em tratamento	102
Tabela 12- Distribuição da infecção pelo VHB de acordo com as características sócio-demográficas entre as co-infectadas HIV-1/VHB	103
Tabela 13- Distribuição da infecção pelo VHB de acordo com os fatores de risco entre as co-infectadas HIV-1/VHB	104
Tabela 14- Distribuição das contagens de linfócitos T CD4 <sup>+</sup> e CD8 <sup>+</sup> e carga viral entre os indivíduos co-infectados HIV-1/VHB e as VHB negativas	105
Tabela 15- Distribuição da carga viral plasmática do HIV-1 da mãe e seu respectivo filho	106

**LISTA DE FIGURAS**

	<b>páginas</b>
Figura 1- Morfologia do HIV-1	16
Figura 2- Organização genômica do HIV-1	18
Figura 3- Replicação do HIV-1	20
Figura 4- Estimativa do número de pessoas infectadas pelo HIV-1 no mundo	24
Figura 5- Distribuição geográfica das formas genéticas circulantes do HIV-1 no mundo	33
Figura 6- Estrutura do HTLV-1	38
Figura 7 - Estrutura do genoma do HTLV-1	39
Figura 8 - Replicação dos retrovírus	41
Figura 9 - Morfologia do CMV	52
Figura 10- Estrutura do genoma do CMV	53
Figura 11 - Morfologia do VHB	64
Figura 12 - Replicação do VHB	67
Figura 13 - Organização genômica do VHB	68
Figura 14- Prevalência do VHB no mundo de acordo com o marcador HBsAg	72
Figura 15. Distribuição da frequência de co-infecção do VHB, em grávidas portadoras do HIV-1 no Estado do Pará.	95
Figura 16. Distribuição da frequência de co-infecção do VHB, em grávidas portadoras do HIV-1 no Estado Tocantins.	98

## RESUMO

A prevalência da infecção por agentes virais, como o HTLV, o VHB e o CMV ainda é pouco conhecida na população de mulheres grávidas portadoras do HIV-1 na Região Norte do Brasil. Este trabalho teve como objetivo descrever a soroprevalência das infecções pelo HTLV, CMV e VHB em grávidas portadoras do HIV-1 atendidas em um centro de referência do Pará e de Tocantins. Foram coletas amostras de sangue de 47 mulheres grávidas portadoras do HIV-1, procedentes de várias localidades do estado do Pará, no período de agosto de 2005 a janeiro de 2008 e de 18 mulheres grávidas portadoras do HIV-1 oriundas de várias localidades do estado de Tocantins no período de maio a outubro de 2007. As amostras foram submetidas a um ensaio enzimático do tipo ELISA para a detecção de anticorpos anti-HTLV, anti-VHB (anti-HBc total, anti-HBc IgM, anti-HBs, HBsAg) e anti-CMV IgM/IgG. A análise sorológica revelou que nenhuma das amostras de soro de ambos os estados foi positiva para o anti-HTLV e anti-CMV IgM. Entretanto, todas as amostras de ambos os estados apresentaram anticorpos anti-CMV IgG. A prevalência da infecção pelo VHB em grávidas portadoras do HIV-1 do estado do Pará foi de 19,1% e em Tocantins essa prevalência foi de 27,8%. Apenas no Estado de Tocantins verificamos que houve apenas uma grávida (5,6%) co-infectada HIV-1/VHB. A prevalência da co-infecção HIV/HTLV é baixa nas populações examinadas, assim como a ocorrência da infecção aguda pelo CMV. Entretanto, verificou-se um grande número de mulheres de ambos os estados ainda suscetíveis à infecção pelo VHB, o que sugere que estas populações devam ser vacinadas contra o VHB.

## ABSTRACT

The prevalence of the infection for viral agents, as HTLV, HBV and CMV is still little known in the women's pregnant infected by HIV-1 in the North region of Brazil. This work had as objective describes the seroprevalence of the infections for HTLV, CMV and HBV in pregnant infected by HIV-1 attended in a center of reference of Pará and of Tocantins. Blood samples were collected of 47 women's pregnant infected by HIV-1, coming from several places of the state of Pará, in the period of August of 2005 to January of 2008 and of 18 women pregnant infected by HIV-1 originating from of several places of the state of Tocantins in the period of May to October of 2007. The samples of were screened to an enzyme-linked immunosorbent assay of the type ELISA to determine the presence of antibodies to HTLV, HBV (anti-HBc total, anti-HBc IgM, anti-HBs, HBsAg) and CMV IgM/IgG. The serological analysis detected that none of the samples of serum of both states was not positive for the HTLV and CMV IgM. However, all of the samples of both states detected the presence of antibodies to CMV IgG. The prevalence of the infection HBV in pregnant infected by HIV-1 of the state of Pará it was of 19,1% and in Tocantins that prevalence was of 27,8%. Only in the state of Tocantins verified that there was just one pregnant (5,6%) coinfecting HIV-1/VHB. The prevalence of the coinfection HIV/HTLV is low in the examined populations, as well as the occurrence of the acute infection for CMV. However, check that a great number of women of both states still susceptible to the infection for HBV, what suggests that these populations should be vaccinated against HBV.

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 HISTÓRICO

O *Vírus da imunodeficiência humana* (HIV) foi identificado como o agente causador da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA/AIDS) em 1983 (Barré-Sinoussi *et al.*, 1983; Gallo *et al.*, 1984; Levy *et al.*, 1984). O vírus infecta os linfócitos T CD4<sup>+</sup> e causa a destruição destes linfócitos, reduzindo sua meia vida para menos de dois dias (Ho *et al.*, 1995; Perelson *et al.*, 1996; Wei *et al.*, 1995).

A epidemia do HIV teve início em 1980 e se caracterizou por infecções por *Pneumocystis carinii* em homossexuais masculinos em São Francisco, Estados Unidos da América (EUA), e o diagnóstico de Sarcoma de Kaposi em homossexuais masculinos jovens em Nova York (EUA), o que sugeriu uma relação adicional da doença com atividades sexuais específicas (CDC, 1981).

A identificação do HIV na década de 1980 (Gallo *et al.*, 1984) explica em parte o aumento da incidência de infecções incomuns e malignidades relatadas entre pacientes infectados. Com a melhora no entendimento da replicação do vírus, surge o conhecimento das células T CD4<sup>+</sup> (células alvo do HIV). Essas células são responsáveis pela resposta imunológica tipo 1 e tipo 2 do hospedeiro e estão envolvidas na imunidade celular. Os microorganismos que causam infecção são sobretudo comensais e as infecções foram, por isso nomeadas oportunistas porque elas ocorrem quando o sistema imunológico do hospedeiro está imunodeprimido (Manavi, 2006).

A combinação de infecções oportunistas e malignidades raras associadas com a diminuição das células T CD4 foi denominada 'Síndrome da imunodeficiência adquirida' (AIDS/SIDA) e inicialmente foi limitada aos homossexuais masculinos, aos

usuários de drogas intravenosa (UDI), que adquiriam o vírus pelo compartilhamento de agulhas e seringas contaminadas, aos hemofílicos e receptores de transfusões sanguíneas (Masur *et al.*, 1981).

## 1.2 BIOLOGIA DO HIV-1

### 1.2.1 Taxonomia

O *Vírus da imunodeficiência humana* (HIV) faz parte da família *Retroviridae*, do gênero *Lentivirus* (ICTV, 2007).

A família *Retroviridae* é caracterizada pela capacidade dos seus membros transcreverem o seu genoma de RNA para DNA antes de se integrarem ao cromossomo da célula hospedeira. Os retrovírus contêm três domínios codificantes: *gag*, que gera o capsídeo viral; *pol*, que contém informações para as enzimas transcriptase reversa, integrase e protease, e *env*, que codifica as proteínas do envelope (Lewis & Emerman, 1994). A transcriptase reversa é uma enzima chave do ciclo de replicação dos retrovírus, possuindo atividades de DNA polimerase dependente de RNA e RNase H (Isel *et al.*, 1999).

### 1.2.2 Biologia do HIV-1

O HIV-1 é um vírus esférico com simetria icosaédrica e é formado por um envelope onde estão inseridas espículas que consistem de duas glicoproteínas, a gp120 (superfície) e a gp41 (transmembrana), as mesmas estão ligadas de maneira não covalente. Abaixo do envelope lipídico está uma estrutura composta de 2.000 cópias da proteína p17 que também é conhecida como proteína da matriz, e essa proteína é que forma a superfície interna do envelope viral (Turner & Summers, 1999) (Figura 1).

O capsídeo viral tem simetria cônica é formado pela proteína p24 e está localizado no centro do vírus. Esse capsídeo envolve as duas cópias do genoma de RNA de fita simples e de polaridade positiva, o qual é estabilizado como um complexo de nucleoproteína com a proteína do nucleocapsídeo (p7) e também contém três enzimas virais essenciais: protease, transcriptase reversa e integrase. A maioria das funções conhecidas da proteína do nucleocapsídeo do HIV envolve interações com ácido nucléico (Turner & Summers, 1999).

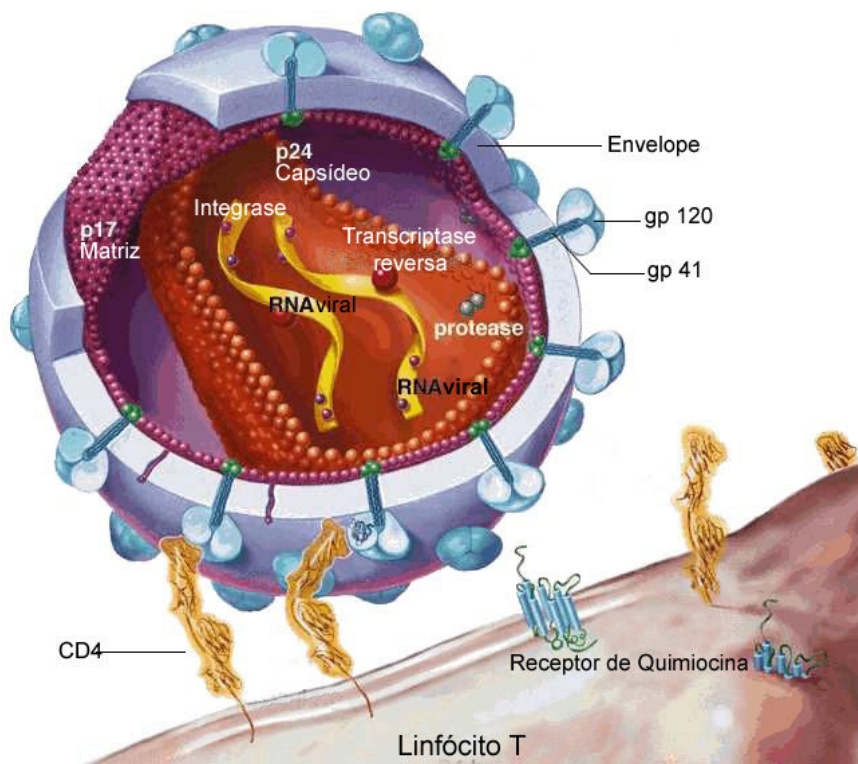


Figura 1 Morfologia do HIV-1 (Adaptado de <http://webs.wichita.edu/mschneegurt/biol103/lecture15/lecture15.html>)

O genoma viral do HIV-1 é composto de duas cópias de (RNA) de fita simples e polaridade positiva, e possui aproximadamente 10 kb. Quando integrado o genoma é flanqueado por duas seqüências longas e repetitivas (LTR), as quais influenciam no nível de transcrição. Existem três genes estruturais: *gag*, *pol* e *env*, e no



mínimo seis genes regulatórios: *tat* (transativador); *rev* (regulador de expressão); *vif* (fator de infectividade viral); *nef* (fator negativo) e *vpr* e *vpu* (proteínas virais R e U) (Llewelyn, 1994).

O gene *env* codifica uma poliproteína precursora a gp160 que após ser clivada forma um complexo não covalente a gp120 e a gp41 e essas glicoproteínas estão ligadas por interações não covalentes (Kuiken *et al.*, 2001).

O gene *pol* codifica as enzimas virais protease, transcriptase reversa e integrase. Essas enzimas são produzidas como uma poliproteína precursora Gag-pol, a qual é processada pela protease viral; o precursor Gag-pol é produzido pelo ribossomo da região C-terminal do gene *gag* (Kuiken *et al.*, 2001).

O gene *gag* codifica uma poliproteína precursora de 55 de kDA que é clivada pela protease em proteínas p17 (proteína da matrix), p24 (proteína do capsídeo), p7 (proteína do nucleocapsídeo), p6, p2 e p1 (Freed, 1998; Kuiken *et al.*, 2001).

As proteínas Tat e Rev são regulatórias, elas modulam os passos transcricionais e pós transcricionais da expressão gênica do vírus e são essenciais para a propagação viral. As proteínas Vif, Nef, Vpr e Vpu são proteínas acessórias, que geralmente não são necessárias para a propagação viral em culturas de tecido, mas elas têm sido conservadas em diferentes isolados (Kuiken *et al.*, 2001). (Figura 2).

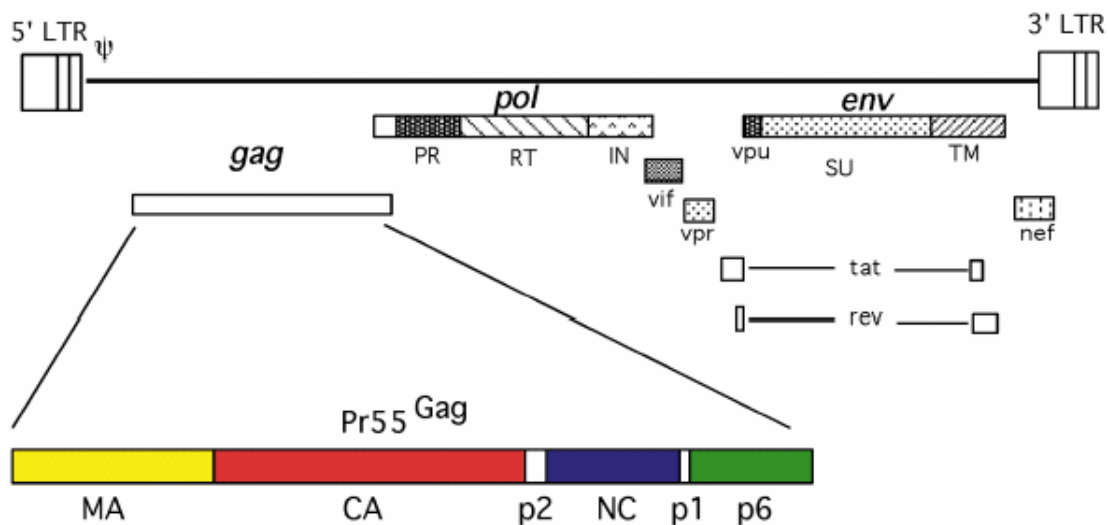


Figura 2. Organização genômica do HIV-1 (Adaptado de: Freed, 1998).

### 1.2.3 Replicação do HIV-1

O HIV penetra na célula hospedeira via uma sequência de eventos envolvendo moléculas receptoras na superfície celular e proteínas do envelope viral (Chan & Kim, 1998; Pierson *et al.*, 2003).

O processo da infecção pelo HIV se inicia no momento em que na superfície da célula hospedeira a gp120 se liga ao CD4 que é o receptor requerido para a ligação do vírus e entrada na célula alvo e esse receptor interage com um co-receptor (Freed, 1998). Existem dois tipos de receptores de quimiocina que são usados pelo HIV, o CCR5 (um receptor beta-quimiocina) e CXCR4 (um receptor alfa-quimiocina) (Dragic *et al.*, 1996).

A reação de fusão da membrana é induzida pela gp41, que ocorre entre a bicamada lipídica do vírus e a membrana plasmática da célula do hospedeiro, liberando assim o core viral para o citoplasma da célula hospedeira (Freed, 1998).

Após a liberação do core viral no citoplasma, ocorre o processo de desnudamento, no qual, o capsídeo é perdido, enquanto isso *pol* codifica as enzimas

integrase, protease e transcriptase reversa; essas enzimas e a proteína Vpr são retidas como parte de complexo de alto peso molecular e esse complexo de alto peso molecular agora é referido como complexo de pré-integração que é transportado através da membrana nuclear (Freed, 1998).

Durante o desnudamento, a transcriptase reversa (RT) é liberada dentro da célula alvo junto com o RNA viral. A RT direciona a síntese de uma fita de DNA complementar a partir de uma fita molde de RNA do vírus. Depois disso a RT direciona a síntese de uma segunda fita de DNA complementar a fita de DNA inicial o processo de transcrição reversa do RNA viral em que uma cópia de dupla fita de DNA é completada (Freed, 1998; Schwartz & Nair, 1999).

No núcleo, a integração do DNA viral ao cromossomo da célula hospedeira é catalisada pela enzima integrase. O DNA viral integrado, conhecido como provírus, serve como molde para a síntese de novas fitas de RNA viral, as quais são transportadas para o citoplasma. As glicoproteínas do envelope são sintetizadas no retículo endoplasmático e essas glicoproteínas são transportadas para a membrana plasmática por uma via secretora. As poliproteínas precursoras Gag e Gag-pol são sintetizadas e transportadas por um mecanismo desconhecido para a membrana plasmática. Durante ou depois do transporte, o precursor Gag recruta duas cópias de fita simples de RNA genômico e interage com o precursor Gag-pol, e ocorre uma montagem de estruturas visíveis pela microscopia eletrônica como manchas densas forrando a face interna da membrana plasmática. A montagem do complexo proteína Gag induz uma curvatura da membrana, induzindo a formação de uma protuberância (Freed, 1998).

Durante o brotamento, as glicoproteínas virais do envelope, são incorporadas dentro de partículas virais nascentes. O brotamento é completado quando a

partícula viral brota completamente da membrana plasmática. E durante ou imediatamente depois do brotamento, a protease viral cliva a poliproteína precursora Gag-pol e Gag para proteínas completa e infecciosa Gag e pol. A clivagem da protease leva a condensação do core e geração de um vírus completo e infeccioso, o qual agora é capaz de iniciar um novo ciclo de infecção (Freed, 1998) (Figura 3).

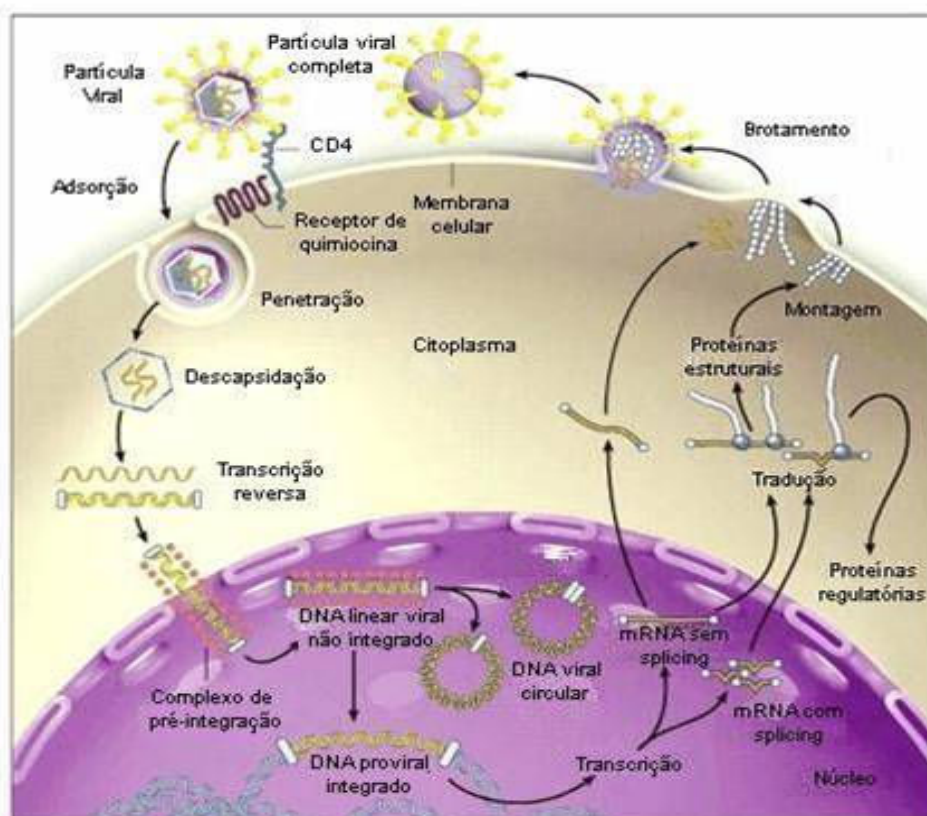


Figura 3: Replicação do HIV-1 (Adaptado de: <http://paginas.terra.com.br/educação/portaldaescola/aids.html>).

### 1.3 EPIDEMIOLOGIA DO HIV-1

#### 1.3.1 Modos de transmissão

A transmissão do HIV pode ocorrer através do contato com fluidos corpóreos infectados. Fluidos corporais tais como: sangue, sêmen, secreção vaginal e

leite materno são mais eficientes transmitindo o vírus do que fluidos deficientes em células tais como saliva, urina e lágrima (Schwartz & Nair, 1999).

A transmissão do HIV pode ocorrer através de membrana de mucosa ou pele rompida durante relação sexual (homossexual e heterossexual), mas também essa transmissão pode ocorrer exposição via intravenosa tais como através do compartilhamento de agulhas contaminadas com uso de drogas intravenosa, exposição ocupacional em profissionais da área da saúde, ou tratamento com produtos hemoderivados contaminados (Schwartz & Nair, 1999).

A transmissão parenteral do HIV entre pessoas que tem exposição ocupacional ao sangue tem o risco de adquirir a infecção pelo HIV. Lesões percutâneas, geralmente causadas por acidentes com agulhas, são os mais comuns mecanismos de transmissão ocupacional do HIV (Gerberding, 2003).

Estudos prospectivos de pessoas da área da saúde sugerem que o risco médio de transmissão do HIV é aproximadamente 0,3 % depois de uma exposição percutânea a amostra de sangue infectada pelo HIV e aproximadamente 0,09 % depois de uma exposição membrana mucosa. O baixo título de RNA do HIV no plasma pode indicar baixo inóculo, mas não exclui a possibilidade de transmissão, uma vez que essa medida não relata as células associadas ao HIV (Gerberding, 2003).

Uma convergência de evidências indiretas sugere que o tratamento com drogas antiretrovirais pouco depois da exposição ocupacional pode diminuir o risco de infecção pelo HIV. No caso retrospectivo do CDC em um estudo controle de pessoas da área da saúde, tratamento pós-exposição com zidovudina foi associado com uma redução de 81% no risco de infecção pelo HIV (Busch *et al.*, 1995).

Vários fatores de risco tem sido identificados para a transmissão sexual do HIV. O mais importante deles é o contato com múltiplos parceiros. A transmissão de homem para mulher é aproximadamente duas vezes mais eficiente do que a transmissão mulher homem. O risco de transmissão também varia diretamente com o grau de severidade da doença. Outro importante fator de risco inclui a relação sexual anal, o uso concomitante de drogas intravenosas ou crack, cocaína e a presença de outras doenças sexualmente transmissíveis (DST) (Guinan & Hardy, 1987; Padian, 1987).

Entre as mulheres, o uso de drogas intravenosa e contato heterossexual com homens de alto risco são os mais importantes mecanismos de transmissão viral (Guinan & Hardy, 1987). A transmissão heterossexual permanece como modo de transmissão dominante e relata cerca de 85% de todas as infecções pelo HIV-1 (Simon *et al.*, 2006).

O estágio avançado da infecção pelo HIV é um preditor de infecciosidade de acordo com dados epidemiológicos e biológicos. Quando o parceiro encontra-se no estágio avançado da infecção pelo HIV indicado pelos sintomas, diagnóstico de AIDS, contagem de células T CD4 abaixo de 200 células por  $\text{mm}^3$ , os parceiros sexuais têm um alto de risco de adquirir a infecção pelo HIV (risco relativo de 6,1 para 17,6) (de Vincenzi, 1994; Lazzarin *et al.*, 1991; Seidlin *et al.*, 1993; Fischl *et al.*, 1987; Cáceres & Van Griensven, 1994).

Transmissão vertical do HIV de mãe para filho relata um número significativo de novos casos de infecção pelo HIV mundialmente e é uma importante rota de transmissão do HIV em países em desenvolvimento. A transmissão de mãe pra filho pode ocorrer de diferentes formas: intra-útero, devido o sangue fetomaternal contornar dentro da placenta, intraparto quando a mucosa oral do feto é contaminada

com secreção cervical e vaginal contaminada no momento do parto. A taxa de transmissão de mãe pra filho depende também de fatores que afetam a mãe, a gravidez e o tipo de parto (Khare, 2005).

A transmissão vertical tem sido a principal causa (80-90%) de infecção pelo HIV-1 em crianças (Newell, 1998). O tratamento de mulheres grávidas e seus filhos com zidovudina (melhor conhecido com *azidothymidine* ou AZT) tem reduzido a transmissão vertical do HIV para 68% em uma experiência (Connor *et al.*, 1994).

Alguns autores observam que as mães saudáveis têm menor probabilidade de transmitir o HIV-1 do que aquelas mães que se encontram no estágio imunodeficiência avançada (St. Louis *et al.*, 1993; Jansson *et al.*, 1997; Pitt *et al.*, 1997; Tess *et al.*, 1998). A carga viral no sangue da mãe, normalmente é mais alta no estágio avançado da doença, do que durante o progresso clínico da infecção pelo HIV-1. Entretanto, alguns fatores específicos aparentemente ligam a transmissão vertical com a saúde da mãe, como por exemplo, a infecção dessas mulheres grávidas com outras doenças sexualmente transmissíveis (DST) (Bulterys *et al.*, 1997) ou *Vírus da hepatite C* (Hershow *et al.*, 1997) tem sido relacionado a uma grande probabilidade de transmissão vertical do HIV. O uso de drogas pela mãe, também aumenta o risco de transmissão da mãe para o filho (Rodriguez *et al.*, 1996; Bulterys *et al.*, 1997; Greco *et al.*, 1998). O *background* genético da mulher infectada pelo HIV-1 influencia o progresso da doença (Kaslow *et al.*, 1996) e, provavelmente, a carga viral influencia também o progresso da doença em qualquer paciente.

### 1.3.2 Prevalência

No ano de 2007, tem-se uma estimativa de que, no mundo, existem 33,2 milhões de pessoas que estão infectadas pelo HIV, houve uma redução de 16%

comparada à estimativa publicada em 2006. Mesmo assim, dessas 33,2 milhões de pessoas, estão 15,4 milhões de mulheres que foram infectadas pelo HIV, sendo que também existem 2,5 milhões são crianças com menos de 15 anos de idade que estão também infectadas pelo HIV (UNAIDS, 2007) (Figura 4 )



Figura 4: Estimativa do número de pessoas infectadas pelo HIV-1 no mundo até dezembro de 2007. (Adaptado de: UNAIDS, 2007).

No ano de 2006, tem-se uma estimativa de que, no mundo, existem 39,5 (34,1-47,1) milhões de pessoas que estão infectadas pelo HIV, é importante ressaltar que houve um aumento no número de pessoas infectadas 2,6 milhões de casos comparado ao ano de 2004 (UNAIDS, 2006).

Quando se faz referência ao número de casos novos de infecções pelo HIV-1 no ano de 2006 foram 4,3 milhões e desses novos casos 530.00 são crianças com menos de 15 anos de idade e conseqüentemente ocorrem 2,9 milhões de mortes devido a AIDS (UNAIDS, 2006).



Essas estimativas mascaram a dinâmica natural e desenvolvimento da epidemia em relação a mudanças temporais, distribuição geográfica magnitude, diversidade viral, e modo de transmissão. Atualmente não existe nenhuma região do mundo que não esteja afetada por esta pandemia (Inciardi & Williams, 2005).

A África subsaariana continua a sustentar o maior número de casos de infecção pelo HIV. No mundo, de todos os adultos e crianças infectados pelo HIV, 63% desses vivem na África subsaariana. Em toda a África subsaariana é estimado que 24,7 milhões de pessoas estejam infectadas pelo HIV, sendo 1,1 milhão a mais que em 2004. O sul da África permanece o epicentro da pandemia e continua a ter altas taxas de novas infecções de HIV-1 (Hayes & Weiss, 2006). Um terço (32%) de todas as pessoas com HIV, elas estão no sul da África e 34% de todas as mortes que ocorrem devido a AIDS em 2006 acontecem no sul da África (UNAIDS, 2006).

Nos últimos dois anos, o número de pessoas que vivem com HIV aumentou em que cada região no mundo. O maior aumento notável tem ocorrido no leste da Ásia, na Ásia central e no leste da Europa, onde o número de pessoas infectadas pelo HIV em 2006, foi um quinto a mais (21%) do que no ano de 2004. (UNAIDS, 2006).

Duzentos e setenta mil adultos e crianças recentemente infectados pelo HIV em 2006 estão no leste da Europa e Ásia central e esses casos demonstram um aumento de quase 70%, em relação ao número de pessoas infectadas no ano de 2004 (160.000) (UNAIDS, 2006).

No sul e sudeste da Ásia, o número de novas infecções aumentou em 15% no período entre o ano de 2004 e 2006, enquanto que no oriente médio e no norte da África essas novas infecções cresceram em 12% (UNAIDS, 2006).

Em muitas regiões do mundo, as novas infecções pelo HIV estão fortemente concentradas entre pessoas jovens (15-24 anos de idade). E nessa faixa etária encontram-se 40% das novas infecções pelo HIV em 2006 (UNAIDS, 2006).

Uma característica definitiva da pandemia na década atual é o aumento da sobrecarga de infecções pelo HIV-1 nas mulheres (Quinn & Overbaugh, 2005), que tem implicações adicionais para a transmissão de mãe para filho.

Na África subsaariana, em 2006, 59% das pessoas que vivem com HIV são mulheres. No Caribe, no Oriente médio, no Norte da África e na Oceania, de cada dois adultos masculinos infectados pelo HIV, uma é mulher. Entretanto em muitos países da Ásia, leste da Europa e América Latina, a proporção de mulheres que estão infectadas pelo HIV continua a aumentar (UNAIDS, 2006).

No ano de 2001, as taxas de prevalência do HIV-1 em mulheres grávidas na África subsaariana excederam 30% em várias áreas e também tem atingido 43% das mulheres grávidas em certos centros urbanos da África (UNAIDS, 2001). Resultando em mais de 600.000 crianças adquiriram o HIV de suas mães, e a AIDS pediátrica tornou-se uma enorme ameaça para a sobrevivência dessas crianças (Scotland *et al.*, 2003).

Embora na África subsaariana continue a sustentar um fardo desproporcional de infecções do HIV-1, existem alguns países que estão divulgando a estabilização ou o declínio na prevalência da infecção pelo HIV-1 (por exemplo, Zâmbia, Tanzânia, Quênia, Gana, Ruanda, Burquina Faso e Zimbábue) (UNAIDS, 2006).

Embora os padrões de epidemia do HIV estão mudando em alguns países da América Latina, a epidemia nessa região permanece estável, totalizando 140.000

novas infecções pelo HIV e como consequência 65.000 pessoas mortas devido a AIDS. Na América Latina 1,7 milhões de pessoas estão infectadas pelo HIV sendo que dois terços dessas pessoas residem em quatro países: Argentina, Brasil, Colômbia e México. Entretanto, a prevalência estimada do HIV é alta em alguns pequenos países da América Central onde foi apenas 1% em El Salvador, na Guatemala e no Panamá, 1,5% em Honduras e 2,5% em Belize, no ano de 2005 (UNAIDS, 2006).

No Brasil, o primeiro caso de AIDS foi notificado em 1982 na região Sudeste (com exceção feita para o único caso retrospectivamente notificado em São Paulo em 1980) e, considerando o período de latência da infecção pelo HIV, é possível inferir que o vírus foi provavelmente introduzido no Brasil no começo da década de 70 e inicialmente tornou-se disseminado nas principais áreas metropolitanas da região centro sul, expandindo para outras áreas no começo da década de 80 (Szwarcwald *et al.*, 2000).

No início da epidemia de HIV no Brasil, a maioria dos casos de AIDS eram em homens que mantinham relação sexual com homens e pessoas expostas ao sangue através do compartilhamento de agulhas e seringas ou receptores de sangue ou hemoderivados (Szwarcwald *et al.*, 1998). É importante considerar que no início dos anos 90 a frequência de casos de AIDS entre as mulheres cresceu significativamente quando a transmissão heterossexual passou a ser principal via de contágio. E a faixa etária que concentra os maiores percentuais de casos de AIDS em mulheres é a de 25 a 34 anos, estão em plena idade reprodutiva, levando ao aumento da transmissão vertical (Lemos *et al.*, 2005).

A prevalência do HIV-1 no Brasil é a maior da América Latina. Em 1996, foram reportados 110.000 casos de AIDS pelo Programa Nacional de AIDS no Brasil (AIDS Boletim Epidemiológico, 1996).

Até novembro de 1999, 179.541 casos de AIDS foram reportados pela coordenação nacional de HIV/AIDS do Ministério da Saúde, e foi estimado que cerca de 550.00 indivíduos estavam infectados pelo HIV no Brasil (Morgado *et al.*, 2000).

Em setembro de 2001, 222.356 casos de AIDS foram reportados no Brasil (AIDS Boletim Epidemiológico, 2001).

O Brasil que é o país mais populoso da América Latina foi estimado que existem cerca de 620.000 pessoas infectadas pelo HIV e isso representa um terço das pessoas que vivem com o vírus na América Latina (UNAIDS, 2006).

A proporção da infecção pelo HIV entre homens e mulheres no Brasil tem mudado desde o início da epidemia do HIV, com a proporção de homens e mulheres, declinou de 24 homens para 1 mulher em 1985 para 2 homens e 1 mulher em 1998/1999. O aumento do papel das mulheres na epidemia de AIDS no Brasil tem importante consequência na transmissão perinatal, considerando para 90% de casos registrados de crianças infectadas com menos de 13 anos de idade em 1998/1999 (Morgado *et al.*, 2000).

No período de maio de 1998 e junho de 1999, em Botucatu (São Paulo) foi realizado um estudo em 913 gestantes, das quais 310 (34%) foram avaliadas para a presença de anticorpos anti-HIV e observou-se a prevalência foi de 0,3% (1 caso) para o HIV (Olbrich-Neto & Meira, 2004).

Em outro estudo realizado em uma população de mulheres grávidas em 27 municípios no Sul do Brasil em 2003, observou-se que a prevalência do HIV foi de

0,5 % (Cardoso *et al.*, 2005) e as mulheres tem relatado um número aumentado de casos de AIDS nos últimos anos.

Um estudo realizado em três maternidades do Sergipe no período de Janeiro de 2003 até março de 2004, foram avaliadas 9.215 parturientes, as quais foram submetidas ao teste rápido para HIV Determine™ (Abbott Laboratórios) e a prevalência para o HIV observado nas parturientes com teste rápido reagente foi de 0,42% (39 casos) (Lemos *et al.*, 2005).

Nacionalmente, a transmissão de mãe pra filho do HIV declinou substancialmente, de 16% em 1997 para 4% em 2002 (Dourado *et al.*, 2006).

### 1.3.3 Epidemiologia molecular do HIV-1

A alta diversidade genética do HIV-1 deve-se a sua capacidade extraordinária de se evadir da pressão de seleção através da variação genética. Essas propriedades do HIV-1 derivam das taxas altas de mutação, recombinação e *turnover*. O HIV-1 evolui espontaneamente na ausência de seleção e esse vírus circula dentro de hospedeiros infectados como uma vasta população de moléculas intimamente relacionadas, mas geneticamente diversas, denominadas de quasiespécies. Essas quasiespécies representam todas as possíveis mutações, como mostra pela presença de mutações associada à resistência as drogas antiretrovirais em pacientes não tratados, a chamada “resistência natural” (Nájera *et al.*, 1994; Nájera *et al.*, 1995).

Nas classificações iniciais, os isolados de HIV-1 foram agrupados em diferentes subtipos baseado nas seqüências parciais de *env* e *gag*, representando *clusters* ramificando de um ponto comum na árvore filogenética, que sugere uma ancestralidade em comum. Subseqüentemente, a identificação de novos clados de HIV-1 e a realização

da existência de formas recombinantes de intersubtipos circulantes, caracterizada pela análise de seqüência completa do genoma, tem levado para vários reajustes na taxonomia do HIV-1. Na classificação atual (Robertson *et al.*,1999), três grupos filogenéticos são reconhecidos, M (*main*), O (*outlier*), e N (*non-M, e non-N*).

A maioria das infecções em escala global são causadas pelos vírus do grupo M, para o qual todos os subtipos identificados inicialmente pertencem. Vírus do grupo O estão limitados para pessoas que vivem na África Central ou área epidemiologicamente ligada (principalmente Camarões, e alguns países vizinhos), mas até nessas áreas eles representam uma pequena minoria de infecções do HIV-1 (Thomson *et al.*, 2002a).

Dentro do grupo M, nove subtipos são reconhecidos, identificados pelas letras A-D, F-H, J e K, os quais todos são originários da África Central, formas de subtipos de grupos equidistante aproximadamente um do outro com árvore filogenética, separados por 25-35% de aminoácidos distância entre as seqüências *env*. Dentro dos subtipos A e F, os subgrupos distintos são separados, designado sub-subtipo A1 e A2, e F1 e F2, respectivamente, cada par desse sub-subtipo são mais proximamente relacionados um do outro do que com os outros subtipos, os clados B e D são também mais proximamente relacionados um do outro quando comparado aos outros subtipos (Thomson *et al.*, 2002a).

Vírus recombinante intersubtipo identificado no mínimo em três pessoas não relacionadas epidemiologicamente e caracterizada pelo sequenciamento completo do comprimento do genoma, são designada como formas recombinantes circulantes(CRFs) ( Robertson *et al.*,1999; Peeters, 2000).

As CRFs são identificadas pelo número correlativo a ordem de sua descoberta seguida pelas letras dos subtipos originados (U indica segmento não classificado), ou cpx (de complexo) para vírus recombinantes derivado de três ou mais subtipos e 14 CRFs tem sido relatados (Thomson & Nájera, 2001). A importância das CRFs na pandemia global de HIV-1 é o reconhecido cada vez mais, representando 18% das infecções incidentes (Osmanov, *et al.*, 2002).

Na escala global, de acordo com estudos, a maioria das formas genéticas do HIV-1 são os subtipos C, A (sub-subtipo A1), B, e CRF02\_AG. A maioria das infecções nos países do Sul da África, Índia e Etiópia são causadas pelo subtipo C e esse subtipo também é circulante em menor forma na Brasil e Rússia. Vírus recombinantes com porções do subtipo B são comuns na Tanzânia, e duas CRFs com genoma do subtipo C predominante, CRF07\_BC e CRF08\_BC, são prevalentes entre usuários de drogas na China. Vírus subtipo A são predominante em áreas da parte leste e central da África (Quênia, Uganda, Tanzânia e Ruanda) e em países do leste Europeu onde eles são principalmente transmitidos entre usuários de drogas e não são comuns no oeste da África. Por todo o oeste da África e em partes da África central, entretanto, a forma genética mais prevalente é o vírus recombinantes, CRF02\_AG. O subtipo B é a principal forma genética na Europa central e ocidental, nas Américas, e na Austrália, e é também comum em vários países no sudeste da Ásia, no nordeste da África, e no Oriente médio, e entre homossexuais masculinos do sul da África e da Rússia. A CRF01\_AE, ancestral da África central, é amplamente circulante no sudeste da Ásia. Originalmente propagado no fim da década entre prostitutas e seus padrões na Tailândia, essa forma genética tem se tornado prevalente também entre usuários de drogas nesse

país e tem se propagado para todos os países vizinho, incluindo China, Japão, e Coréia (Thomson *et al.*, 2002a).

Outra forma genética global menos prevalente, mais comum em escala localizada, são os subtipos D, distribuído principalmente no leste da África (Uganda, Tanzânia e Quênia); subtipo F(sub-subtipo F1) predominante na Romênia e observada em uma minoria de indivíduos infectados no Brasil, o subtipo G, circulante na parte central e oeste da África, com alta prevalência na Nigéria, mas também em Portugal e noroeste da Espanha (Thomson *et al.*, 2001; Delgado *et al.*, 2002; Esteves *et al.*, 2002), CRF12\_BF e recombinantes relacionados, circulam amplamente na Argentina (Thomson *et al.*, 2000; Thomson *et al.*, 2002), onde em um estudo 65% das amostras foram CRF12\_BF ou relacionado a essa CRF; a CRF03\_AB foi descrita originalmente em uma cidade da Rússia *Kaliningrad* e mais tarde detectada em várias cidades que formavam a antiga União Soviética (*São Petersburgo, Smolensk e Perm*). Outros vírus não recombinantes (A2, F2, H, J, e K) circulam em menor forma na África central. O restante das CRFs tem menos relevância epidemiológica na escala global. Em vários países da Europa ocidental, uma proporção significativa de infecções com diversos vírus de subtipo não B são vistos, geralmente transmitidos por contato heterossexual. A maioria dessas infecções tem ligação epidemiológica direta com fontes não européias (maioria África subsaariana) (Thomson & Nájera, 2001), com a exceção do subtipo G e vírus CRF14\_BG no oeste da Península Ibérica, (Thomson *et al.*, 2001; Delgado *et al.*, 2002; Esteves *et al.*, 2002), que circula localmente (Figura 5).





Figura 5: Distribuição geográfica das formas genéticas circulantes do HIV-1 no mundo. As formas genéticas predominantes em uma área estão com o tamanho da letra maior. (Adaptado de Thomson *et al.*, 2002a).

A alta diversidade de única forma recombinante tem sido reportado em algumas áreas, tais como República Democrática do Congo (Vidal *et al.*, 2000), Tanzânia (Hoelscher *et al.*, 2001), Argentina (Thomson *et al.*, 2002b), e Galícia (Espanha) (Thomson *et al.*, 2001). Em alguns casos, único vírus recombinante parecem terem originado pela recombinação secundária de uma CRF. Na Argentina, uma segunda geração de recombinantes BF, derivado da recombinação da CRF12\_BF com vírus do subtipo B, são possivelmente mais prevalente que a forma recombinante circulante (Thomson *et al.*, 2002b). Na Espanha, os vírus recombinantes BG derivados da recombinação da CRF14\_BG com vírus do subtipo B também tem sido reportado (Delgado *et al.*, 2002).

No Brasil a epidemia é caracterizada por vários HIV-1 do subtipo do grupo M, primeiramente o subtipo B e o menos prevalente subtipo F, mas também pelo subtipo C e D (Morgado *et al.*, 1994; Sabino *et al.*, 1996; Tanuri *et al.*, 1999).

O subtipo F é a variante não-B mais prevalente e representa aproximadamente 18% dos isolados de HIV-1 de cidades do sul do Brasil. Uma prevalência aumentada da infecção pelo subtipo C também tem sido reconhecida na maioria do estado do sul do Brasil (WHO, 1994).

Além disso, a presença do HIV-1 subtipo recombinante B/F e B/C dentro dos genes *env* ou *gag* (Sabino *et al.*, 1994, Cornelissen *et al.*, 1996), mosaico potencial de B e F atravessam o genoma inteiro, e infecções duplas com os subtipos F e D, F e B, ou B e C têm sido documentado (Janini *et al.*, 1996). Esses subtipos do grupo M encontrados no Brasil também são originalmente endêmicos de vários países em desenvolvimento por todo o mundo (McCutchan *et al.*, 1996; Janssens *et al.*, 1997).

Em Belém, estudos realizado por Santos (1998) mostraram uma prevalência de 95% de cepas do subtipo B e de 5% do subtipo F. Mais recentemente, foi identificada uma grande diversidade de cepas de HIV-1 na cidade de Belém (Pará), em que foi descrito a ocorrência de 5 subtipos genéticos do vírus, são eles: B, C, D e F e a forma recombinante CRF02\_AG (Machado, 2004).

## 1.4 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

### 1.4.1 Sorologia

O diagnóstico laboratorial da infecção pelo HIV-1 é baseado na detecção de anticorpos específicos, antígenos, ou ambos, e muitos kits comerciais são disponíveis. O maior avanço tem sido a disponibilidade de teste para detectar anticorpos

de maneira rápida. Esses ensaios são fáceis para se realizar e promover resultados em pouco tempo (Greenwald *et al.*, 2006).

A infecção pelo HIV pode ser diagnosticada pelo teste de detecção de anticorpos anti-HIV utilizando o Ensaio imunoenzimático (ELISA). O teste de ELISA tem sensibilidade e especificidade de mais de 99%. Embora o ELISA produza resultados qualitativos, um alto nível de reação tem um alto valor preditivo para infecção pelo HIV. Resultado ELISA falso-positivo produz resultados de baixo nível de reação e podem ocorrer na presença de doenças auto-imunes, múltiplas gestações e insuficiência renal (Mylonakis *et al.*, 2000).

Um teste de ELISA positivo precisa ser repetido; se for em ambas as ocasiões o teste é considerado positivo. Testes positivos precisam ser confirmados pelos testes de confirmação Imunoblot ou Western blot. Esses testes detectam anticorpos contra gp41 e gp120. O Western blot tem uma especificidade de 97% e não é conveniente para propósito de triagem (Mylonakis *et al.*, 2000).

Existem duas limitações desses testes sorológicos que são a detecção da infecção durante a sua fase primária quando os anticorpos estão ausentes, e em bebês com até 18 meses que ainda tem anticorpos HIV-1 da mãe. Nesses casos a detecção direta do vírus é a única opção (por exemplo, a quantificação do RNA viral ou do antígeno p24 no soro desnaturado pelo calor) (Simon *et al.*, 2006).

#### **1.4.2 Reação em cadeia mediada pela polimerase (PCR)**

O PCR é uma técnica de amplificação de ácidos nucleicos que é capaz de identificar uma quantidade muito baixa de número de cópias do DNA proviral e expandir exponencialmente para um nível para que essas cópias possam ser detectadas.

Uma variação nessa técnica pode ser usada para detectar RNA viral, o qual é o primeiro transcrever o RNA usando a transcriptase reversa para DNA e então amplificar por PCR. No entanto, o sinal de ensaio de amplificação do DNA bifurcado é atualmente o método de escolha para detectar e quantificar o RNA viral (carga viral) no plasma. A carga viral, mais o número de linfócitos T CD4, é considerado o melhor marcador para prognóstico da infecção pelo HIV (Mellors *et al.*, 1996).

O diagnóstico de neonatos nascido de mães soropositiva para o HIV constitui um problema. A imunoglobulina materna (IgG) é transferida através da placenta durante o último trimestre de gravidez, crianças nascidas de mães soropositiva também podem ser soropositiva independente do estado da infecção das mães. Anticorpos maternos podem permanecer na circulação dos bebês por mais de um ano e conseqüentemente confundirá o sorodiagnóstico da criança. Um teste positivo para o p24 do HIV no soro do neonato é consistente com infecção ativa. No entanto o ensaio de captura do antígeno p24 falta sensibilidade, e um resultado de teste falso negativo não é comum. Então, o PCR para detectar o DNA do HIV é preferido para detectar o genoma viral no neonato (Schwartz & Nair, 1999).

### 1.5 HISTÓRICO DO HTLV-1/2

O *Vírus linfotrópico de células T humana 1* (HTLV-1) foi o primeiro retrovírus humano associado com uma malignidade. Em 1980, o vírus foi isolado de linhagem de células de pacientes diagnosticados com Leucemia e linfoma cutâneo de células T nos Estados Unidos da América (EUA) (Poiesz *et al.*, 1980; 1981). Esses pacientes na realidade tinham Leucemia/linfoma de células T adulto (LLcTA), uma malignidade de células T linfóides descrita no Japão em 1977 (Uchiyama *et al.*, 1977). Evidências soropidemiológicas e moleculares revelou que o retrovírus isolado de

pacientes nos EUA e Japão eram idênticos e que era o agente etiológico da LLcTA (Hinuma *et al.*, 1981; Gallo *et al.*, 1983).

A infecção pelo HTLV-1 tem um amplo espectro de manifestações de doenças incluindo a Mielopatia associada ao HTLV-1/Paraparesia espástica tropical (PET/MAH) (Gessain *et al.*, 1985; Osame *et al.*, 1986), e uveíte (Mochizuki *et al.*, 1992).

Em 1982, um segundo retrovírus foi descrito o *Vírus linfotrópico de células T humana 2*, esse vírus foi isolado de dois pacientes com leucemia de células cabeludas (Kalyanaraman *et al.*, 1982). A caracterização biológica e molecular desse agente mostrou que esses vírus são proximamente relacionados, mas distintos agentes denominados HTLV-1 e HTLV-2 (Hall *et al.*, 1994).

## 1.6 BIOLOGIA DO HTLV

### 1.6.1 Taxonomia

O HTLV é um típico retrovírus do tipo C, classificado na família *Retroviridae*, gênero *Deltaretrovirus* (Coffin, 1996). O HTLV-1 e HTLV-2 compartilham várias propriedades biológicas e moleculares (Hall *et al.*, 1994).

### 1.6.2 Biologia do HTLV

A morfologia do HTLV é semelhante à estrutura dos outros retrovírus do tipo C, é um vírus envelopado, medindo aproximadamente 100-140 nm, com um core central denso medindo 100 nm, apresenta-se na forma esférica e seu material genético, juntamente com as enzimas responsáveis pela replicação viral e encontram-se protegidos pelo nucleocapsídeo. Externamente, encontra-se o envelope glicoprotéico

formado pela matriz lipídica da membrana plasmática da célula hospedeira e inserido nele estão as glicoproteínas virais (Coffin, 1996; Hjelle, 1991) (Figura 6).

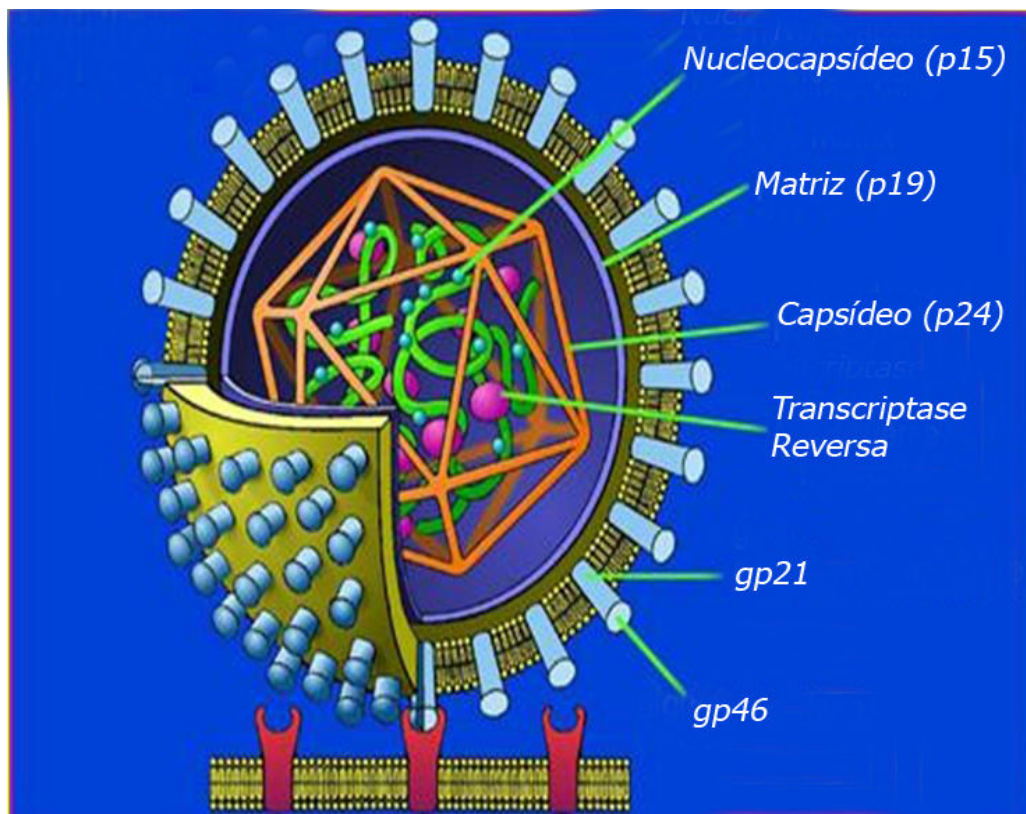


Figura 6: Estrutura do HTLV-1 (Adaptado de: <http://researchnews.osu.edu/archive/HTLV1%20cartoon.jpg.jpg>).

O genoma proviral do HTLV-1 e do HTLV-2 codifica três genes estruturais *gag*, *pol/pro*, e *env*, esses genes estruturais são comuns em todos os retrovírus (Seiki *et al.*, 1982). As regiões finais do genoma são flanqueadas por duas Sequências longas e repetitivas (LTR). As LTRs medeiam a integração proviral e contém elementos regulatórios importantes para a transcrição viral, processamento do RNAm viral e transcrição reversa. Além disso, o HTLV-1 e HTLV-2 têm uma seqüência de 1,6 Kbp, denominada pX, localizada entre o gene *env* e a região 3' LTR (Shimotohno *et al.*, 1985).

O gene *gag* codifica as proteínas estruturais p19 (proteína da matrix), p24 (proteína do capsídeo) e p15 (proteína do nucleocapsídeo), essas proteínas formam o core viral e a p15 liga o RNA genômico na partícula viral completa e infecciosa (Mador *et al.*, 1989).

O gene *pol* codifica a transcriptase reversa (DNA polimerase dependente de RNA) e o gene *pro* codifica a protease e essa enzima tem papel primário no processo dos produtos do gene *gag* (Shuh & Beilke, 2005).

O gene *env* codifica uma poliproteína precursora do envelope a gp61. A gp61 é clivada por uma enzima celular desconhecida para produzir as glicoproteínas de superfície do envelope gp21 (transmembrana) e gp46 (externa). A gp46 interage com um receptor celular ainda não identificado, para facilitar a entrada viral (Ferreira jr *et al.*, 1997).

O HTLV possui uma região exclusiva denominada *pX* (final da região 3') apresenta quatro seqüências de leitura aberta, que codifica as proteínas regulatórias Tax e Rex e três outras proteínas com funções desconhecidas (Shimotohno *et al.*, 1985). (Figura 7)

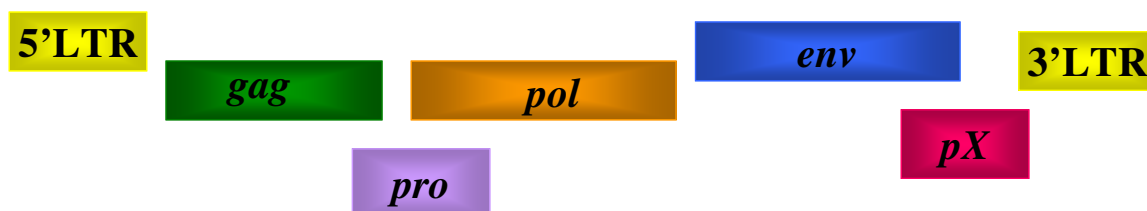


Figura 7: Estrutura do genoma do HTLV-1 (Adaptado de: Shimotohno *et al.*, 1985).

A homologia do HTLV-1 e HTLV-2 varia de acordo com a região codificante. Eles compartilham, aproximadamente, 85% das seqüências nucleotídicas da região *gag*, mas apenas 65% do gene *env* (Shimotohno *et al.*, 1985).

### 1.6.3 Replicação do HTLV

O passo inicial do ciclo de replicação dos retrovírus é a adsorção de partículas virais a superfície da célula alvo, que permanece obscura se essa adsorção ocorre através de interações específicas, mas essa ligação geralmente envolve moléculas que são distintas do receptor viral e que são responsáveis pelo processo de entrada do vírus na célula do hospedeiro (Sharma *et al.*, 2000).

Após a adsorção, as partículas dos retrovírus usam as proteínas de superfície celular como receptores específicos para entrar nas células alvo através de interações dessas proteínas de superfície celular com as glicoproteínas do envelope viral. Os retrovírus são capazes de utilizar uma variedade de proteínas da superfície celular para iniciar a infecção, o HTLV utiliza o transportador de glucose GLUT-1 (Manel *et al.*, 2003).

Após a fusão da membrana celular e viral, ocorre a liberação do core viral para o citoplasma onde a fita simples de RNA viral é copiada em híbrido RNA/DNA pela enzima transcriptase reversa do HTLV-1/2. A fita molde de RNA é então degradada e a transcriptase reversa copia a fita simples de DNA em fita dupla de DNA linear (Ohshima *et al.*, 1998), a transcrição reversa geralmente ocorre após a liberação do core viral no citoplasma da célula alvo.

Após a liberação para o citoplasma, o core viral é submetido a uma desmontagem parcial e progressiva conhecida como desnudamento. A transcrição reversa está ligada ao começo do processo de desnudamento do core viral (Zhang *et al.*, 2000).

O ciclo de replicação dos retrovírus requer a integração do DNA viral ao genoma da célula hospedeira para formar o chamado provírus. Para realizar essa



integração, o DNA transcrito associado com proteínas virais forma o complexo de pré-integração para entrar no núcleo da célula alvo (Sherman & Greene, 2002) e esses complexos são capazes de atravessar ativamente a membrana nuclear (Bukrinsky *et al.*, 1992). (Figura 6).

A latência viral pode então seguir, ou ocorre a ativação da transcrição viral que pode ser iniciada em células T ativada. A iniciação da transcrição, ou a manutenção da latência viral, está sob forte controle pelas proteínas regulatórias Tax e Rex do HTLV-1/2 (Shuh & Beilke, 2005).

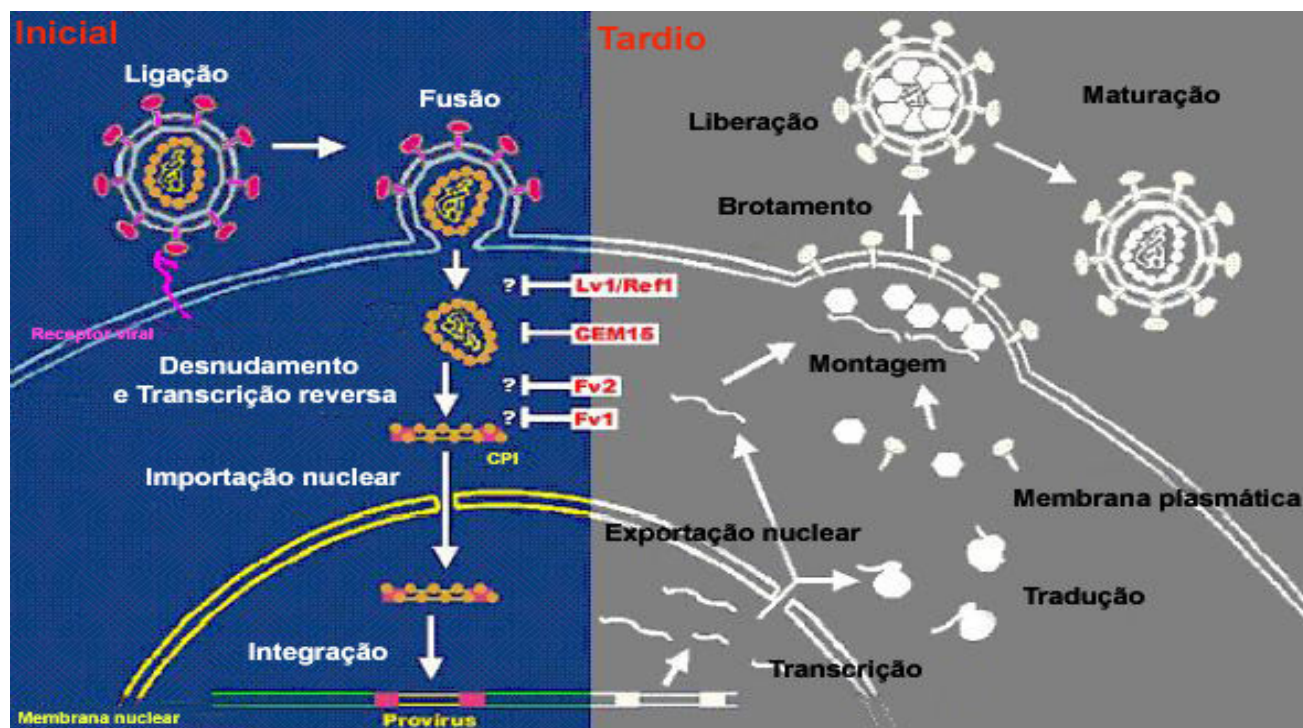


Figura 8: Replicação dos retrovírus (Adaptado de Nisole & Saib, 2004)

O HTLV-1 e o HTLV-2 compartilham tropismo para uma variedade de células não linfóides, sugerindo a possibilidade de que o vírus utiliza mais de um receptor celular ubíquo para a entrada e ligação viral (Jassal *et al.*, 2001; Trejo & Ratner, 2000).

## 1.7 EPIDEMIOLOGIA DO HTLV

### 1.7.1 Modos de transmissão

A transmissão do HTLV-1/2 varia de acordo com as regiões geográficas e certos fatores de risco comportamentais associados com a disseminação do sangue (uso de drogas injetáveis e transfusão sangüínea) e outros fluidos biológicos trocados durante as relações sexuais (homem para mulher e mulher para o homem), bem como a transmissão vertical (de mãe para filho) (Hall *et al.*, 1996).

A transmissão de mãe para filho foi postulada no início da investigação da ATL por causa do agrupamento da infecção pelo HTLV-1 em mães e seus filhos (Hino *et al.*, 1997). A probabilidade de transmissão do HTLV-1 de mãe para filho é de 18-30%. O HTLV-1 infecta os linfócitos do leite materno infectando dessa forma as crianças. Fatores maternos incluem altos títulos de anticorpos HTLV-1, ruptura prolongada de membrana durante o parto (Wiktor *et al.*, 1997). O aleitamento materno por mais de seis meses tem sido associado com a transmissão, a qual tem levantado a hipótese que um curto período de aleitamento materno pode reduzir o risco de transmissão vertical do HTLV-1. Um estudo de intervenção no Japão encontrou que a infecção ainda ocorre em cerca de 3% das crianças que não receberam o leite materno (Hino *et al.*, 1997).

No entanto, em crianças que não recebem o leite materno, a infecção pelo HTLV-1 também tem sido descrita em uma frequência de 4 a 14% (Bittencourt, 1998; Hall *et al.*, 1996). O mecanismo de transmissão de mãe para filho, do HTLV em crianças que nunca receberam o leite materno ainda não está estabelecido; contudo, as rotas mais prováveis de infecção são intra-uterina ou perinatalmente (Vrieling & Reesink, 2004).

A transmissão sexual tem um potencial para introduzir a infecção em grupos não expostos anteriormente, mas tem sido difícil definir precisamente o impacto atual da transmissão por esta rota. O HTLV-1 é transmitido efetivamente quatro vezes mais de homens para mulheres do que de mulheres para homens (Stuver *et al.*, 1993) a taxa de infecção de entre mulheres casadas com maridos infectados é de 4,9 por 100 pessoas/ano quando comparado entre homens casados com esposas infectadas essa taxa é de 1,2 (Stuver *et al.*, 1995).

A transmissão da infecção pelo HTLV pode ocorrer após a transfusão sangüínea de um doador infectado pelo HTLV para um indivíduo sadio. Pacientes que no ato da transfusão de sangue receberam células sangüíneas infectadas pelo HTLV-1/2 pode tornar-se infectados em 20-63% dos casos (Okochi *et al.*, 1994; CDC, 1993).

A transmissão do HTLV-2 segue as mesmas rotas do HTLV-1 (Vrieling & Reesink, 2004).

### 1.7.2 Variabilidade genética do HTLV

A relação de evolução entre o HTLV-1 e HTLV-2 não está bem entendida, apesar da similaridade na organização e seqüência genômica, ambos os vírus são originados de um ancestral em comum (Ferreira jr *et al.*, 1997).

O HTLV-1 é dividido em seis subtipos baseados na origem geográfica do vírus, comparação de seqüências e análise filogenética da gp21 e região LTR, os subtipos estão divididos em: HTLV-1a (Subtipo cosmopolita), HTLV-1b (Subtipo África central), HTLV-1c (Subtipo Australo-Melanésio), HTLV-1d (Subtipo nova África central), HTLV-1e, e HTLV-1f (Miura *et al.*, 1994; Ureta-Vidal *et al.*, 1994b; van Dooren *et al.*, 2001). E o HTLV-1a é subdividido em quatro subgrupos podem ser

distinguidos em: um subgrupo transcontinental (A), subgrupo japonês (B), subgrupo oeste africano(C) e subgrupo norte africano(D) e (Ureta-Vidal *et al.*, 1994a; 1994b).

O HTLV-2 é dividido em quatro subtipos moleculares, HTLV-2a, HTLV-2b, HTLV-2c e HTLV-2d (Hall *et al.*, 1994; Ishak *et al.*, 1995; Vandamme *et al.*, 1998).

### 1.7.3 Aspectos epidemiológicos

O HTLV-1 é distribuído mundialmente, a infecção pelo HTLV-1 é endêmico na parte Oeste e central da África, no sul do Japão, no Caribe, na América do sul, no Oriente médio, nas ilhas da Melanésia do pacífico e na Papua Nova Guiné (Manns *et al.*, 1999).

Um estudo populacional realizado na Jamaica, em Trindade e Tobago e em outras ilhas do Caribe mostrou que a taxa de soroprevalência do HTLV-1 variou entre 3 a 6% nessas localidades (Blattner *et al.*, 1990; Murphy *et al.*, 1991) e 30% na área rural de Miyazaki no sul do Japão (Mueller *et al.*, 1996). A prevalência do HTLV-1 entre populações de baixo risco nos EUA e Europa é menos do que 1%. A dinâmica da infecção é influenciada por mudanças no meio ambiente (Manns *et al.*, 1999).

A prevalência do HTLV-1 na população aumenta com a idade e é duas vezes mais alta em mulheres (Murphy *et al.*, 1991). Na Jamaica 9,1% dos homens com mais de 70 anos e 17,4 % das mulheres também com mais de 70 anos foram soropositivos para o HTLV-1. No Japão, a prevalência do HTLV-1 em pessoas com mais de 80 anos foi 50% em mulheres e 30% em homens (Mueller *et al.*, 1996). Essas diferenças entre os sexos geralmente surgem depois dos 30 anos de idade e provavelmente refletem a transmissão mais eficiente do vírus dos homens para as mulheres em idade sexualmente ativa (Manns *et al.*, 1999).

No Brasil a infecção pelo HTLV pode ser considerada endêmica (Cortes *et al.*, 1989; Bellei *et al.*, 1996; Ferreira Jr *et al.*, 1995; Casseb *et al.*, 1997; Dourado *et al.*, 1998) e muitos indivíduos têm sido identificados como infectados pelo HTLV-1/2 desde a triagem compulsória de doadores de sangue que foi iniciada em 1993 (Segurado *et al.*, 2002).

No Brasil, o perfil epidemiológico da infecção pelo HTLV varia entre as regiões geográficas (Galvão-Castro *et al.*, 1994a). Na região Nordeste, o HTLV-1 é o tipo mais prevalente com taxas em torno de 0,46% entre doadores de sangue (Castro-Costa *et al.*, 1991; Galvão-Castro *et al.*, 1994a; Dourado *et al.*, 1999, 2003).

Estudos epidemiológicos realizados em algumas cidades brasileiras entre doadores de sangue mostraram as seguintes taxas de prevalência para a infecção pelo HTLV-1: Manaus e Florianópolis 0,08%, Recife e Rio de Janeiro 0,33%, São Paulo 0,4% e Salvador 1,8% (Bittencourt, 1998).

Um estudo realizado em 168 imigrantes japoneses que vivem na comunidade de Tomé-Açu (Estado do Pará) para a infecção pelo HTLV, revelou que quatro amostras foram detectadas a presença de anticorpos anti-HTLV e dessas amostras apenas três (1,8%) confirmaram a infecção, sendo infectadas pelo HTLV-1 grupo cosmopolita, sendo que duas amostras pertenciam ao subgrupo japonês e uma ao subgrupo transcontinental (Vallinoto *et al.*, 2004).

Em Belém (Pará), foi realizado um estudo que investigou o perfil molecular do HTLV-1 infectando pacientes apresentando sintomas de PET/MAH atendidos no Hospital Universitário João de Barros Barreto da Universidade Federal do Pará, e revelou que cinco amostras estavam infectadas pelo HTLV-1 do subtipo Cosmopolita, subgrupo Transcontinental, e confirmaram a ocorrência de infecção pelo

HTLV-1 em pacientes com diagnóstico clínico de paraparesia espástica tropical/mielopatia associada ao HTLV-1 em Belém, Pará (Souza *et al.*, 2006).

A infecção pelo HTLV-2 é comum entre várias tribos ameríndias da América do Sul, Norte e Central (Maloney *et al.*, 1992; Heneine *et al.*, 1991), em pigmeus na África central e entre usuários de drogas injetáveis (UDIs) na Europa e América do Norte (Lee *et al.*, 1989; Varnier *et al.*, 1991; Soriano *et al.*, 1999).

O HTLV-2 é endêmico em UDIs nos Estados Unidos da América (EUA) (Lee *et al.*, 1989), Europa (Itália, Espanha, França, Noruega, Suécia e no Reino Unido), América do sul (Brasil) (Gabbai *et al.*, 1993), e sudeste da Ásia (Vietnam) (Fukushima *et al.*, 1995).

Estudos soropidemiológicos têm definido um foco endêmico do HTLV-2 em indígenas americanos. É interessante observar que os grupos indígenas etnicamente e culturalmente distintos, geograficamente distribuídos na América do Norte (Novo México e Florida nos EUA) (Levine *et al.*, 1993), América Central (Panamá) (Feigenbaum *et al.*, 1994), e América do Sul (Argentina, Brasil, Colômbia e Chile) (Biglione *et al.*, 1993; Cartier *et al.*, 1993) estão infectados pelo HTLV-2.

No Brasil, o HTLV-2 mostra uma distribuição geográfica com uma forte área endêmica em grupos populacionais indígenas da região Amazônica, muitos desses indígenas ainda vivem em comunidade epidemiologicamente isoladas (Ishak *et al.*, 1995; Maloney *et al.*, 1992). Estudos realizados em algumas tribos indígenas como a Kayapó, encontraram uma taxa de prevalência do HTLV-2 de até 33,3% (Lopes, 2005). No Pará, um estudo entre várias populações encontrou uma prevalência de 0,78% de infecção pelo HTLV-2 (Pontes, 2003).

As taxas de infecção pelo HTLV-2 geralmente são baixas, mas grupos populacionais de alto-risco tais como UDI e várias tribos indígenas no Brasil que são predominantemente infectadas pelo HTLV-2 têm a soroprevalência variando de 1% até mais de 40% (Hall *et al.*, 1990, 1996; Ishak *et al.*, 1995, 1998).

A prevalência do HTLV-1/2 é melhor conhecida entre doadores de sangue, porém é pouco conhecida no grupo de gestantes (Olbrich-Neto & Meira, 2004).

Um estudo soroepidemiológico do HTLV-1 foi realizado na Martinica entre 467 mulheres grávidas que recebiam o tratamento pré-natal do Departamento de Martinica para proteção da maternidade e infância, período de Agosto de 1995 e Janeiro de 1996. As amostras foram testadas usando um teste de ELISA para detectar anticorpos anti-HTLV-I (*HTLV-I new; Sanofi Diagnostics Pasteur, Marnes la Coquette, France*). Os resultados positivos foram confirmados pelo teste apropriado, como o Western blot (*HTLV Blot 2.4; Genelabs Diagnostics Biotechnology, Geneva, Switzerland*). A taxa de soroprevalência de 1,93% (9/467) foi encontrada para a infecção pelo HTLV-1 (Mansuy *et al.*, 1999).

Na Espanha, foi realizado uma estimativa da prevalência da infecção pelo HTLV em 20.366 mulheres grávidas de 12 diferentes cidades num período de três anos (Julho de 1996 a Agosto de 1999). Para a triagem da amostras foi utilizado um teste de ELISA que incorpora antígenos do HTLV-1 e HTLV-2 (*Murex HTLV-I+II; Dartford, Kent*). As amostras reativas para o ELISA foram confirmadas pelo Western blot (*WB HTLV plus, Genelabs, Singapore*) e as amostras que tiveram o padrão indeterminado no Western blot foram confirmadas pela Reação em Cadeia mediada pela Polimerase PCR (*Amplificor HTLV-I/II PCR kit, Roche, Switzerland*). A prevalência total da infecção pelo HTLV foi de 0,064 % (13/20.366), sendo que 0,054% (11/20.366) foram infectadas

pelo HTLV-2 e 0,01% (2/20.366) foram infectadas pelo HTLV-1 (Machuca *et al.*, 2000).

#### 1.7.4 Co-infecção HTLV-1/2 e HIV-1

O HIV-1 e o HTLV-1/2 compartilham modos de transmissão comuns dos mesmos fluidos orgânicos nos quais HIV e o HTLV estão presentes, favorecendo a transmissão conjunta desses vírus, e compartilham o mesmo hospedeiro humano quando esses vírus ocorrem no mesmo quadro epidemiológico (Galvão-Castro, 1994b).

A co-infecção HIV/HTLV-1/2, pode causar problemas no campo da pesquisa clínica e terapêutica, como foi demonstrado por estudos (Schechter *et al.*, 1994). A alta contagem de linfócitos T CD4+ observado na co-infecção HIV/HTLV-1/2 não promove benefício imunológico, pode refletir mais adiante na proliferação não específica associada ao HTLV-1. Além disso, o aumento da carga viral tem sido descrito em indivíduos co-infectados HIV/HTLV-1/2 (Brites *et al.*, 1998), mas não na co-infecção HIV/HTLV-1 (Harrison *et al.*, 1997). Então, embora as evidências têm suportado o papel da co-infecção pelo HTLV como um potencial co-fator para a progressão da doença, esse ponto ainda é incerto (Morgado *et al.*, 2000).

No Brasil, a co-infecção HIV/HTLV é relativamente alta e está associada com os mesmos fatores de risco que incluem transfusão sanguínea anteriores e uso de drogas intravenosas e contato sexual com múltiplos parceiros (Brites *et al.*, 1997; Vallinoto *et al.*, 1998).

Na cidade de Belém (Pará) foi realizado um estudo no ano de 1998, em que observou-se a prevalência de anticorpos anti-HTLV em pacientes infectados pelo HIV-1 foi de 7,4% (11/149). A evidência da co-infecção HIV-1/HTLV-1 foi encontrada



em quatro indivíduos (2,7%) e a co-infecção HIV-1/HTLV-2 em sete indivíduos (4,7%) (Vallinoto *et al.*, 1998).

Outro estudo realizado em 169 amostras de sangue provenientes de duas cidades da região amazônica, sendo 117 pacientes da Unidade de referência de doenças infecciosas e parasitárias (URE-DIPE) do estado do Pará, e 52 do Laboratório central de saúde pública estado do Amapá (LACEN-AP), e observou-se seis amostras (3,5%) foram detectadas anticorpos para o HTLV-1/2, após análise molecular por RFLP, duas amostras foram tipadas como HTLV-1 e quatro como HTLV-2, sendo que o HTLV-1 foi classificado como grupo Cosmopolita e subgrupo transcontinental e o HTLV-2 foi agrupado com as outras cepas brasileiras HTLV-2c (Laurentino *et al.*, 2005).

## 1.8 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DO HTLV

### 1.8.1 Sorologia

O diagnóstico laboratorial da infecção pelo HTLV é feito em duas etapas: triagem e confirmação. Para a triagem, são utilizados testes sorológicos para detectar a presença de anticorpos anti-HTLV, e o teste sorológico mais utilizado é o ensaio imunoenzimático (ELISA). Os kits de ELISA anti-HTLV utilizam antígenos encontrados no lisado viral do HTLV-1 e HTLV-2, além das proteínas recombinantes derivadas dos genes *env* e *gag*. Após a reatividade inicial no teste de ELISA, um teste confirmatório é necessário para confirmar a detecção dos anticorpos HTLV-1/2 (Constantine, 1993).

### 1.8.2 Testes confirmatórios para infecção pelo HTLV

Para confirmação, geralmente é utilizado um teste sorológico, o Western blot (WB), mas outros testes podem ser utilizados para a confirmação tais como a imunofluorescência indireta e a técnica de reação em cadeia mediada pela polimerase (PCR) (Constantine, 1993; Rosenblatt *et al.*, 1990).

Quando em alguns casos, nem a confirmação, nem a discriminação é possível através do Western Blot e o teste de imunofluorescência indireta não é comercializado, o que limita a sua utilização e então, utilizam-se nestes casos os testes de biologia molecular, que detectam a presença de ácidos nucléicos ou ribonucléicos do vírus, através da PCR (Constantine, 1993).

Uma importante vantagem da técnica de PCR em relação aos testes sorológicos é que não depende da produção de anticorpos contra o vírus, essa técnica detecta diretamente o material genético do vírus (DNA proviral). Isso faz da PCR o método de escolha para avaliação da transmissão neonatal. Por sua alta sensibilidade e especificidade, a PCR é um método capaz de esclarecer estados sorológicos indeterminados, confirmando a infecção pelo HTLV, sendo possível discriminar a infecção entre o HTLV-1 e o HTLV-2 e definir os subtipos virais (Rosenblatt *et al.*, 1990).

## 1.9 BIOLOGIA DO CMV

### 1.9.1 Taxonomia

O *Herpesvírus humano 5 (Citomegalovírus)* (CMV) é um membro da família *Herpesviridae*, subfamília *Betaherpesvirinae* (ICTV, 2007), a estrutura desse

virion, cinética da expressão gênica viral e persistência durante toda a vida do hospedeiro são características de todos os herpesvírus. No entanto, a especificidade de espécies estritas, tropismo pelas glândulas salivares e crescimento lento em cultura de células diferencia o CMV como um protótipo dos betaherpesvírus (Mocarski & Courcelle, 2001).

O CMV humano é um patógeno amplamente distribuído responsável por infecções geralmente assintomáticas e persistentes em pessoas saudáveis. Isso pode, no entanto, causar doença severa na ausência de uma resposta imune efetiva, em indivíduos imunocomprometidos e imunologicamente imaturos. Esse impacto, além disso, tem aumentado nas últimas décadas devido ao aumento de transplantes de órgãos, tratamento imunossupressor e pacientes infectados pelo HIV. Além disso, esse agente infeccioso pode causar defeitos congênitos (Griffiths, 2000; Pass, 2001).

### 1.9.2 Biologia do CMV

A partícula viral completa e infecciosa possui 150-200 nm de diâmetro (Landolfo *et al.*, 2003). O CMV é formado por três camadas distintas: um envelope externo, um capsídeo e o tegumento ou matrix que é o espaço amorfo que compreende entre o envelope e o capsídeo (Hoz *et al.*, 2002).

O capsídeo viral possui simetria icosaédrica e é formado por subunidades denominadas capsômero, dentro desse capsídeo está o genoma que é constituído de dupla fita de DNA de 230 kpb (Hoz *et al.*, 2002). Esse capsídeo é formado pelas proteínas virais pUL46 (menor) e pUL48,5 (maior) codificadas pelos genes *UL85* e *UL86*, respectivamente e também é formado por 162 capsômeros (Landolfo *et al.*, 2003).

O envelope externo deriva da membrana citoplasmática e nuclear da célula hospedeira e em sua superfície encontram-se três diferentes famílias de complexos de glicoproteínas virais: gCI, gCII e gCIII (Gretch *et al.*, 1988) (Figura 9).

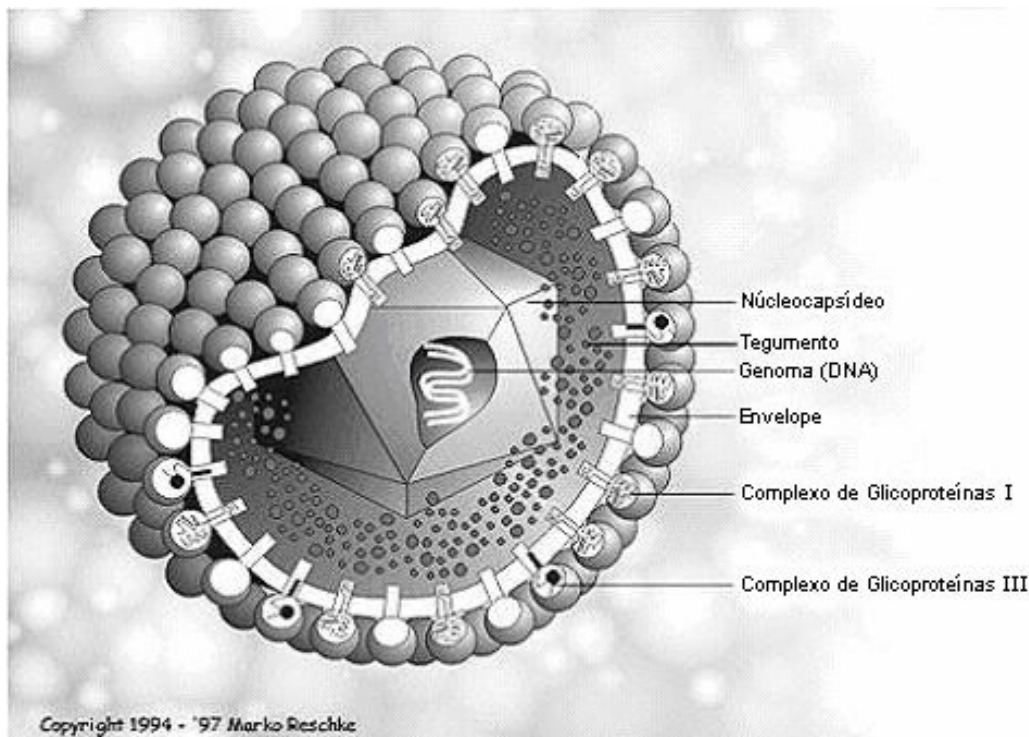


Figura 9: Morfologia do CMV (adaptado de: <http://www.biografix.de/biografix/english/images.jpg>)

O genoma do CMV é o maior genoma dos herpesvírus e tem um alto conteúdo de Guanina+citosina, é constituído por fita dupla de DNA de 230 kb, e, que é formado por uma única região longa (UL) e uma única região curta (US) e esse genoma é flanqueado por seqüências repetidas. Visto que cada região longa e curta pode ser orientada em outra direção, quatro isômeros do genoma são produzidos na progênie viral (estrutura de classe E). A inversão das regiões UL e US é mediada pelas seqüências repetidas (*a*, *b*, *c*) na parte terminal do genoma e os elementos repetidos

invertidos estão localizados na junção UL-US ( $a'$ ,  $b'$ ,  $c'$ ) (Landolfo *et al.*, 2003) (Figura 10).



Figura 10: Estrutura do genoma do CMV (Adaptado de: Landolfo *et al.*, 2003).

### 1.9.3 Replicação do CMV

Durante a infecção natural, o CMV replica produtivamente em células epiteliais, endoteliais, células dos músculos da boca, células mesenquimais, hepatócitos, granulócitos e monócitos derivados de macrófagos (Plachter *et al.*, 1996; Sinzger *et al.*, 1996; Sinzger & Jahn, 1996; Kahl *et al.*, 2000; Bissinger *et al.*, 2002). O DNA viral latente, então, pode ser detectado em progenitores da medula óssea macrófago-granulócito e em monócitos periféricos (Kondo *et al.*, 1994; Soderberg-Naucler *et al.*, 1997). O contrário, *in vitro*, de maneira que as únicas células completamente permissivas para a replicação de cepas de laboratório são de pele humana ou fibroblastos de pulmão, enquanto os isolados clínicos replicam preferencialmente em culturas de células endoteliais (Landolfo *et al.*, 2003).

Em fibroblastos, a replicação é lenta, com efeito citopático (CPE) típico caracterizado pelo arredondamento da célula e ampliação de inclusão perinuclear e intranuclear. Recentemente, as cepas isoladas se alastram principalmente em uma monocamada de fibroblastos por contato célula a célula e produz um CPE limitado, com foco dispersado e produz poucos virions (Pass, 2001).

A ligação e penetração do vírus são rápidas e eficientes em células tipo permissivo e não permissivo. Os receptores para o HCMV são poucos caracterizados e estão largamente distribuídos entre vários tipos de células do hospedeiro e contribui para o amplo tropismo viral observado durante a infecção natural (Landolfo *et al.*, 2003).

Durante a interação inicial vírus-célula, como o observado com outros herpesvírus, o HCMV se liga a uma superfície celular por uma ligação de baixa afinidade da gB (gpUL55) ao proteoglicano heparan sulfato (Compton *et al.*, 1993). Contudo, a fusão final do envelope viral com a membrana da célula do hospedeiro permite a penetração viral. A fusão do vírus e da membrana plasmática é seguida pela entrada do capsídeo e proteínas do tegumento no citoplasma da célula hospedeira e a rápida movimentação deles para o núcleo, onde a pp65 é detectada em menos de uma hora pós-infecção. A interação das glicoproteínas do CMV com os receptores é suficiente para gerar uma via intracelular de sinais de transdução, levando para a alteração celular de expressão de genes. A maioria das mudanças no perfil da atividade gênica do hospedeiro é semelhante àquela induzida pela ligação do interferon a seus receptores (Zhu *et al.*, 1997, 1998; Browne *et al.*, 2001). O ligante viral específico que desencadeia essa resposta é gB, e essa interação com o receptor não identificado é o principal mecanismo pelo qual o CMV modifica a expressão gênica da célula do hospedeiro em muitas fases iniciais da infecção (Boyle *et al.*, 1999; Simmem *et al.*, 2001).

Durante a infecção produtiva, o genoma do CMV é controlado por uma cascata de eventos transcricionais que levam a síntese de três categoriais de proteínas virais descritas como precoce imediata (IE ou  $\alpha$ ), precoce (E ou  $\beta$ ) e tardia (L ou  $\gamma$ ). Os

genes do CMV são transcritos no núcleo das células infectadas pela RNA polimerase II. A maquinaria transcricional basal associada com a intervenção de fatores transcricionais codificados pelo hospedeiro cuja atividade pode ser estimulado pelos transativadores virais (Fortunato & Spector, 1999; Mocarski & Courcelle, 2001).

## 1.10 EPIDEMIOLOGIA DO CMV

### 1.10.1 Modos de transmissão

O CMV é excretado em fluidos corpóreos tais como: urina, saliva, lágrimas, sêmen, sangue, secreções respiratórias, leite materno e secreções cervicais, e eliminado por meses a anos. A infecção é geralmente branda ou subclínica e sem suspeitar de qualquer infecção o hospedeiro é então capaz de disseminar o vírus verticalmente e horizontalmente (Landolfo *et al.*, 2003). Outros modos de transmissão horizontal incluem contato sexual, transfusão sanguínea e transplante de órgãos e tecidos (Brown & Abernathy, 1998).

Pessoas com idade entre 20 e 40 anos, o principal modo de transmissão do CMV é através do contato sexual com sêmen e secreções vaginais contaminadas. As mulheres têm um alto risco para adquirir a infecção pelo através do contato sexual com seus parceiros infectados (Brown & Abernathy, 1998).

O modo de transmissão primária pelo CMV é transplacentar da mãe para o feto. O mais provável, os leucócitos maternos infectados atravessam a barreira da placenta e alcança a circulação fetal via cordão umbilical. Outro possível mecanismo de transmissão de mãe para filho envolve a capacidade do vírus infectar os tecidos da placenta e, envolta, células do líquido amniótico. Esses amniócitos são então ingeridos pelo feto, e levam a infecção pelo CMV (Legnizamon & Reece, 1997).

O CMV pode infectar o feto durante a sua passagem durante o parto normal. A infecção pelo CMV também pode ser adquirida através do aleitamento materno ou pelo contato pessoa a pessoa depois do parto e a presença de anticorpos maternos para o CMV antes da concepção não previne a transmissão do vírus para o feto (Brown & Abernathy, 1998).

A infecção intrauterina ocorre apenas em um terço das mulheres grávidas com infecção primária (Landolfo *et al.*, 2003).

A transfusão sangüínea tem sido associada com um risco de transmissão do CMV de aproximadamente 2 a 3% na população em geral (Brown & Abernathy, 1998).

O principal determinante da transmissão via sangüínea é a presença de leucócitos, a redução da contaminação da célula de produtos sangüíneos tem diminuído dramaticamente a incidência infecção adquirida na transfusão em receptores de transplante (Miller *et al.*, 1991).

O CMV é latente nas células sangüíneas de doadores sadios e é reativado após a transfusão quando as células encontram estímulo allogênico. A natureza dos leucócitos transportando o vírus latente é desconhecida, embora a atenção está começando cada vez a ser focada nos monócitos/macrófagos (Platcher *et al.*, 1996; Soderberg-Naucler *et al.*, 1997, 2001).

### 1.10.2 Prevalência

O CMV é encontrado universalmente em todas as áreas geográficas e em todos os grupos socioeconômicos. Nos EUA, o CMV infecta 50-85% dos adultos que estão em torno de 40 anos de idade. Em certas populações na Ásia e na África, a



prevalência para o CMV pode chegar a 100% (Taechowisan *et al.*, 1997; Gargouri *et al.*, 2000; Pultoo *et al.*, 2001).

A prevalência de anticorpos para o CMV varia amplamente entre diferentes populações dependendo do nível socioeconômico. A maioria de crianças em idade pré-escolar na África e na Ásia são soropositivas, enquanto pouco mais de 20% das crianças jovens nos EUA e no Reino Unido são soropositivos (Ornoy & Diav-Citrin, 2006).

Em Israel a prevalência para IgG do CMV é de aproximadamente 85% em mulheres em idade reprodutiva (Stein *et al.*, 1997). Na Europa, 45% das mulheres grávidas são soropositivas para o CMV no início da gravidez (Griffiths *et al.*, 1991).

A soroconversão ocorre em 1-4% de todas as gestantes (Hagay *et al.*, 1996). Essa soroconversão é alta em mulheres que possuem baixo nível socioeconômico e baixa naquelas com alto nível socioeconômico ou com boa higiene pessoal (Hanshaw, 1995).

A taxa de transmissão vertical do CMV quando a infecção materna é primária, varia de 40 a 50%, e quando a infecção materna é recorrente essa taxa de transmissão vertical varia de 0,5 a 2% (Yamamoto *et al.*, 1999).

A citomegalovirose congênita ocupa lugar de destaque no cenário mundial acometendo cerca de 0,2 a 2,2% dos recém nascidos (Stagno *et al.*, 1986; Couto *et al.*, 2003). Enquanto em alguns países do primeiro mundo a incidência pode ser extremamente baixa, em torno de 0,9 por 1000 recém nascidos (Gaytant *et al.*, 2005), no Brasil mostrou-se a incidência de 0,5 a 6,8% (Couto *et al.*, 2003; Pannuti *et al.*, 1985; Santos *et al.*, 2000) embora poucos estudos epidemiológicos tenham sido realizados.

Um estudo realizado em 6 diferentes regiões do mundo, incluindo 43.000 recém-nascidos e mães com soropositividade de 80 a 100%, mostrou taxas de prevalência de infecção congênita por CMV varia de 1,2 a 2,2% (Stagno *et al.*, 1982). A taxa de infecção congênita é menos de 0,5% na Europa e Austrália (Gaytant *et al.*, 2002).

No Brasil, estudos têm mostrado que a prevalência de anticorpos IgG anti-CMV em gestantes varia de 66,5 a 92% (Santos *et al.*, 2000).

A prevalência do CMV em gestantes no Brasil é de 95%, 3-5% (infecção aguda) e a estimativa de incidência de infecção/doença em recém nascidos é de 26 por 1000 recém nascidos (Yamamoto *et al.*, 1999).

Foi realizado um estudo em 98 recém nascidos e suas respectivas mães atendidas em Hospital Público de São Paulo e utilizado a técnica de ensaio imunoenzimático observou que a prevalência de anticorpos IgG anti-CMV nas mães das crianças foi de 92,7% e o risco de aquisição infecção perinatal pelo CMV foi estimado em 30,9% (Machado *et al.*, 1991).

Pannuti e colaboradores, no Brasil detectaram 5 casos de infecção congênita em 508 recém-nascidos (prevalência de 0,98%), em uma população de classe socioeconômica baixa do município de São Paulo, cuja soropositividade materna para CMV era de 85% (Pannuti *et al.*, 1985).

Um estudo realizado por Santos e colaboradores, determinou prevalência do CMV na urina através da técnica de PCR de 292 casos recém nascido do Hospital de clinicas da Universidade Federal de Minas Gerais, e essas amostras foram coletadas no período de 1995 a 1998 e 20 dos 292 casos (6,8%) mostraram positividade para o DNA-CMV. A alta prevalência da infecção congênita neste estudo (6,8%) pode ter sido

devido à elevada sensibilidade da PCR, ao baixo nível sócio-econômico da população estudada ou às características clínicas mais graves desses recém nascido (Santos *et al.*, 2000).

Em um estudo realizado por Yamamoto *et al* (1999), no período de março de 1994 a outubro de 1996, em que 189 recém nascidos e suas mães e um segundo grupo de 130 recém nascidos e 74 lactentes provenientes do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, foram avaliados para a detecção de anticorpos IgM e IgG específicos anti-CMV e foi utilizada a reação de imunofluorescência e a prevalência da infecção congênita foi de 2,6%, e sendo que 95% das mães tinham IgG anti-CMV (Yamamoto *et al.*, 1999).

### 1.10.3 Co-infecção CMV e HIV-1

O HIV-1 e o CMV compartilham rotas comuns de transmissão e a maioria das pessoas infectadas pelo HIV-1 estão também infectadas pelo CMV. A infecção primária pelo HIV-1 e a do CMV podem resultar em uma doença com sintomas clínicos semelhante à gripe e pode também estar presente clinicamente como uma síndrome semelhante à mononucleose (Schippers *et al.*, 2004).

O CMV continua sendo um dos agentes oportunistas mais comuns em pacientes com infecção avançada pelo HIV, sendo um dos grandes causadores de morbidade e mortalidade nesses pacientes (Bowen *et al.*, 1996; Drew, 1992; Jacobson & Mills, 1998; Perfel *et al.*, 1992). Os fatores de risco para o desenvolvimento da doença por CMV nesta população incluem o aumento do estágio de imunossupressão, manifestado pelo decréscimo da contagem de células T CD4<sup>+</sup> e a presença da viremia por CMV (Bowen *et al.*, 1996).

Desde a introdução da terapia antiretroviral altamente ativa (HAART) as infecções oportunistas em pacientes infectados pelo HIV-1 têm declinado (Gallant *et al.*, 1992; Hammer *et al.*, 1997), e a incidência da doença por CMV tem diminuído (Nichols & Boeckh, 2000; Verbraa *et al.*, 1999; Whitcup, 2000). Antes dessa terapia, a retinite por CMV ocorria em até 40% dos pacientes, tipicamente naqueles pacientes com baixa contagem de células CD4<sup>+</sup> (Perfel *et al.*, 1992). Entretanto, o sucesso terapêutico não é mantido para uma significativa proporção dos pacientes e também devido à alta toxicidade e altos custos da terapia, muitos pacientes ainda permanecem sob risco de desenvolvimento de doença por CMV, principalmente nos países em desenvolvimento (Terra *et al.*, 2000).

O número de células T CD4<sup>+</sup> é de fundamental importância para o aparecimento de doenças oportunistas nos pacientes com AIDS (Jacobson & Mills, 1998), principalmente quando este se apresenta abaixo de 100 células/mm<sup>3</sup> (Terra *et al.*, 2000).

Em pacientes com contagem de células T CD4<sup>+</sup>>100/mm<sup>3</sup> a incidência da infecção pelo CMV é muito baixa, menor que 5%, após 18 a 20 meses (Jacobson & Mills, 1998; Perfel *et al.*, 1992). Em contraste, naqueles com número de células T CD4<sup>+</sup> < 50/mm<sup>3</sup>, a infecção por CMV ocorre em aproximadamente 40% dos casos em 12 meses (Perfel *et al.*, 1992).

A carga viral é um dos fatores determinante dos sintomas clínicos relacionados ao CMV em pacientes imunossuprimidos (Rasmussen *et al.*, 1995).

A identificação de fatores adicionais de risco é extremamente importante, porque os pacientes infectados pelo HIV-1 podem ser beneficiados com a introdução de

drogas anti-CMV para reduzir o risco de doença ligada a esse vírus (Spector *et al.*, 1996).

## 1.11 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DO CMV

### 1.11.1 Sorologia

Um dos métodos comuns para diagnóstico materno de CMV é através da detecção de anticorpos. Estudos sorológicos usados para a identificação de infecção materna por CMV incluem ensaio de hemaglutinação indireta, imunofluorescência, teste de neutralização, fixação do complemento, e ensaio imunoenzimático (ELISA) (Brown & Abernathy, 1998).

As detecções de IgM e IgG através dos diversos métodos sorológicos, são rotineiramente solicitadas para o diagnóstico da infecção congênita por CMV, porém têm papel limitado, não permitindo afastar ou confirmar esta infecção na ausência de detecção viral (Mussi-Pinhata & Yamamoto, 1999).

Durante a fase de doença aguda, os anticorpos IgG-CMV e IgM-CMV começam a elevar-se. Quando o teste é realizado de maneira apropriada, títulos elevados identificaram soropositividade na mulher com sensibilidade de 99% e especificidade de 95% (Fowler *et al.*, 1992; Stagno *et al.*, 1986).

Os anticorpos IgG anti-CMV são geralmente adquiridos da mãe e a sorologia seriada para avaliar elevação dos títulos não permite diferenciar a infecção congênita da perinatal (Mussi-Pinhata & Yamamoto, 1999).

Outros métodos de diagnóstico materno podem ser utilizados, como o teste de avidéz, que significa afinidade do anticorpo pelo antígeno: a presença de baixa avidéz (<30%) caracteriza infecção recente (<3 meses) e alta avidéz (>50%), infecção

antiga. Dessa forma, sua utilidade se aplica quando existe a suspeita de infecção no início da gestação (Lazzarotto *et al.*, 2004).

Atualmente, no Brasil o rastreamento sorológico para o CMV não faz parte da rotina pré-natal (Azevedo *et al.*, 2005).

#### 1.11.2 Outros testes para a detecção do CMV

O isolamento viral em cultura de fibroblastos humanos é o método convencional. O vírus geralmente está presente na urina com elevados títulos, principalmente na infecção congênita sintomática por CMV, e as culturas são comumente positivas após três a cinco dias (Mussi-Pinhata & Yamamoto, 1999).

A reação em cadeia mediada pela polimerase (PCR) que permite a detecção do DNA viral é um método alternativo para urina ou outras amostras clínicas, apresentando sensibilidade e especificidade semelhante ao isolamento viral e possuindo vantagens sobre o isolamento, tais como rapidez do resultado e a possibilidade de as amostras serem congeladas e armazenadas (Yamamoto *et al.*, 1998).

A amplificação por PCR de segmentos selecionados do genoma e hibridização da região de junção variável do genoma do CMV requer apenas pequenas quantidades de vírus para o diagnóstico e permite o rápido sequenciamento do DNA viral (Landolfo *et al.*, 2003).

### 1.12 HISTÓRICO DO VHB

Na década de 1960 Blumberg conseguiu identificar o antígeno de superfície do *Vírus da hepatite B* (VHB), que denominou antígeno Austrália, mas que atualmente se denomina Antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg), e a utilização

desse antígeno como marcador da infecção pelo VHB foi um fato que contribuiu, de forma marcante, para o conhecimento epidemiológico das hepatites (Blumberg, 1995).

Em 1970, Dane conseguiu identificar as partículas do VHB no soro de um paciente. E Kaplan confirmou a natureza viral destas partículas, detectando um DNA dependente de DNA polimerase que se encontrava no seu interior (Huy & Abe, 2004).

## 1.13 BIOLOGIA DO VHB

### 1.13.1 Taxonomia

O *Vírus da hepatite B* (VHB) é um vírus de ácido desoxiribonucleotídeos (DNA) e pertence à família *Hepadnaviridae* (ICTV, 2007), cujos membros são caracterizados por acentuado tropismo pelos os hepatócitos (Seeger & Mason, 2000).

### 1.13.2 Biologia do VHB

O VHB é um vírus envelopado e em sua superfície existem três antígenos distintos estão associados com a infecção pelo VHB: HBsAg (Antígeno de superfície), HBcAg (Antígeno do core ou capsídeo) e HBeAg (uma proteína viral solúvel no soro). O HBcAg e o HBeAg são os antígenos do nucleocapsídeo do VHB. O HBsAg é codificado pelo gene *S* do VHB e possui três diferentes códon de iniciação e, além disso, três regiões gênicas, denominadas *pré-S1*, *pré-S2* e *S*, e três produtos do gene, denominado HBsAg grande, médio e pequeno. As proteínas grande e média parecem ser mais imunogênicas do que a pequena e elas têm um papel importante no ciclo de replicação do vírus, adsorção do vírus, montagem do vírus e imunidade para a infecção. O HBsAg é produzido em excesso durante a infecção pelo VHB tal como pode ser

rapidamente detectado no soro de pacientes com infecção aguda ou crônica por hepatite B. O HBsAg é um marcador importante de diagnóstico da doença. Os anticorpos para o HBsAg (anti-HBsAg) são protetores e podem ser induzidos por vacina. Anticorpos para o HBcAg (anti-HBcTotal) indica exposição anterior ao VHB, porém esses anticorpos não conferem imunidade contra o VHB. A presença do HBeAg no soro representa alta atividade da infecção, enquanto que os anticorpos para o HBeAg indica replicação ativa do VHB (Seow, 1999) (Figura 11).

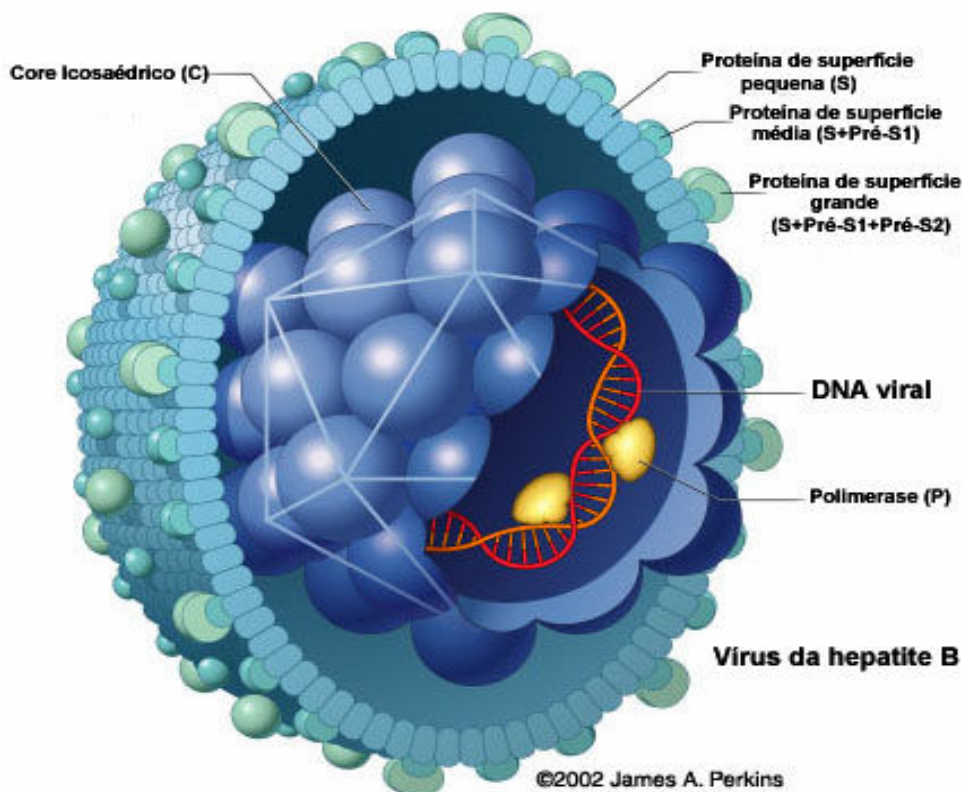


Figura 11: Morfologia do *Vírus da hepatite B* (Adaptado de <http://www.rit.edu/~japfaa/hbv.jpg>)



### 1.13.3 Replicação do VHB

Os eventos iniciais do ciclo de replicação do VHB, incluindo entrada, desnudamento e distribuição do genoma viral dentro do núcleo da célula hospedeira, não é bem entendido, devido à ausência de linhagens de células que são suscetíveis à infecção pelos hepadnavírus (Seeger & Mason, 2000).

Dentro do hepatócito, o genoma do VHB é liberado para dentro do núcleo, onde ocorre o primeiro evento da replicação do DNA do VHB é a conversão do genoma incompleto de DNA em cadeia circular fechada de DNA com ligações covalentes (cccDNA). Uma vez que o cccDNA é o molde para transcrição do RNA mensageiro (RNAm) viral, essa formação indica que a infecção é completa. A conversão do genoma de DNA incompleto para cccDNA nos hepatócitos é detectado nas primeiras 24 horas após a inoculação do vírus. O mecanismo de reparo do DNA nesta conversão é desconhecido (Seeger & Mason, 2000).

O cccDNA é o molde para originar o RNA viral inclui RNA pré-genômico (RNAPg), o qual serve como molde para a transcrição reversa e posteriormente realizar a síntese do genoma do vírus e também origina RNAm necessário para a tradução de proteínas do envelope e para a proteína X (Seeger & Mason, 2000).

O RNAPg é transportado para o citoplasma e serve como RNAm para tradução de proteínas do core viral e esse RNAPg serve também como RNAm para a síntese da polimerase viral, uma vez que as partículas do core são montadas e apenas uma ou talvez duas proteínas polimerase foram traduzidas, o RNAPg pode servir como RNAm para a tradução de mais proteínas do core e polipeptídios de polimerase. Uma vez que a polimerase se liga preferencialmente no final da região 5' do próprio RNAm

para iniciar a transcrição reversa e empacotamento, a síntese da polimerase é aparentemente suficiente para parar mais adiante a tradução do RNAPg (Seeger & Mason, 2000).

Após o término da síntese do DNA genômico viral ocorre uma ligação do domínio N-terminal do core ao polipeptídeo grande do envelope resulta na translocação (brotamento) da partícula do core através da membrana do retículo endoplasmático. A partícula viral então é envelopada contendo todas as três proteínas do envelope são transportadas através do retículo endoplasmático para dentro do complexo de golgi, após sair do complexo de golgi e partícula viral é transportada por vesículas para a membrana da célula hospedeira, e o processo de montagem é completado com a secreção do virion completo e infeccioso para a corrente sanguínea (Seeger & Mason, 2000) (Figura 12).

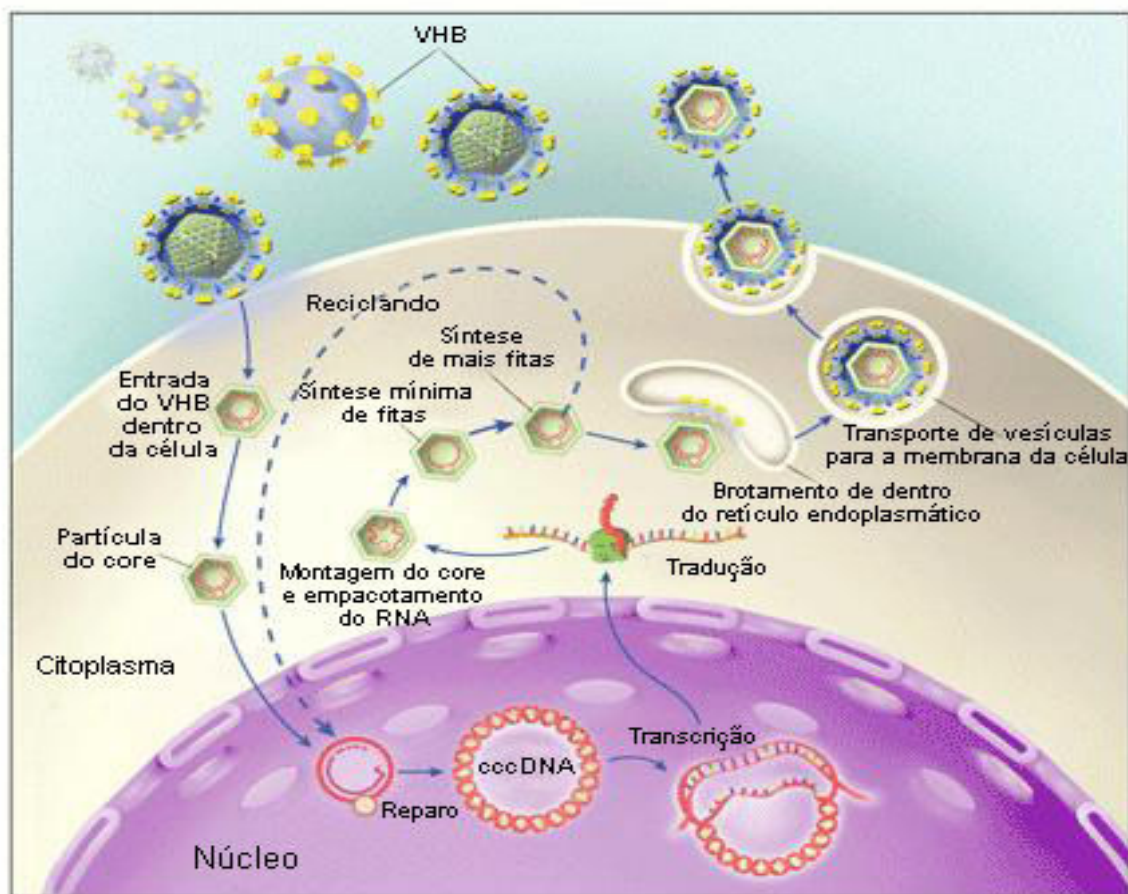


Figura 12: Replicação do VHB. (Adaptado de <http://www.infekt.ch/updown/images/hbv-cycl.gif>)

O genoma do VHB tem uma estrutura compacta, uma fita circular dupla de DNA de aproximadamente 3,2 kb que codifica quatro seqüências de leitura aberta (ORF) sobrepostas: genes de superfície (*S*), core (*C*), polimerase (*P*) e *X*, respectivamente. O gene *S* codifica três proteínas do envelope do VHB, conhecida com proteína grande, média e pequena, as quais são produzidas no começo da transcrição com o gene *pré-S1*, *pré-S2* e *S*, respectivamente. O gene *C* codifica a proteína do nucleocapsídeo e produz HBcAg e HBeAg. O gene longo *P* codifica a DNA polimerase, a qual serve como função de transcriptase reversa devido à replicação do VHB requerem intermediários de RNA. O gene *X* codifica duas proteínas que servem como

transativadores de transcrição, acrescentados a replicação viral (Huy & Abe, 2004) (Figura 13).

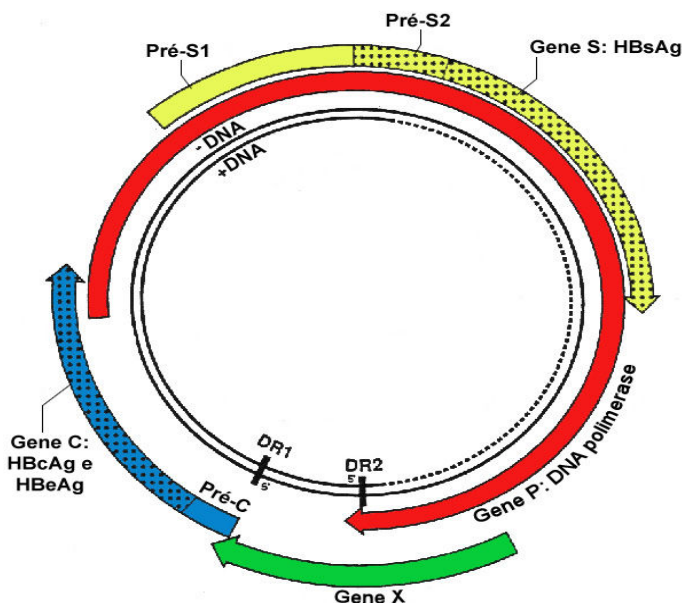


Figura 13: Organização genômica do *Vírus da hepatite B* (Adaptado de: <http://www.zim.org.mk/hbv.gif>)

## 1.14 EPIDEMIOLOGIA DO VHB

### 1.14.1 Modos de transmissão

A transmissão do VHB ocorre pelas rotas parenteral, sexual e vertical. As fontes do VHB incluem sangue, secreção vaginal e sêmen (Seow, 1999).

O VHB é transmitido pela exposição membrana mucosa e percutânea a sangue contaminado e fluidos corpóreos que tenham sangue (Alter, 2003). A exposição percutânea que tem resultado na transmissão do VHB inclui transfusão de sangue ou hemoderivados, uso de drogas injetáveis e lesões causadas por acidentes de agulha e seringa entre os profissionais da área da saúde. Além disso, a epidemia ocasional de hepatite B tem sido associada com acupuntura e tatuagens (Alter, 2006).

A transmissão do VHB via transfusão de sangue ou transplante de órgãos tem sido praticamente eliminada em países que testem os seus doadores para HBsAg e produtos derivados de plasma viralmente inativado (Busch *et al.*, 2003).

A exposição sexual e perinatal ao VHB também são eficientes modos de transmissão, e a propagação do VHB de pessoa a pessoa que pode ocorrer entre contactantes familiares de uma pessoa cronicamente infectada, provavelmente como resultado de pele não intacta ou contato da membrana mucosa com secreções contendo sangue contaminado (Alter, 2006).

A transmissão do VHB da mãe portadora crônica ou com infecção aguda pode ocorrer no período gestacional. Existem três rotas possíveis de transmissão do VHB de mães infectadas para seus filhos: transplacentar *in utero*, transmissão pós-natal durante o parto ou através do aleitamento materno (Seow, 1999). Entretanto, a exposição perinatal ao sangue materno é o modo mais eficiente de transmissão, sendo responsável por 95% dos casos (West & Margolis, 1992).

O risco de transmissão do VHB é determinado pelo nível de vírus circulante no sangue materno e é indicado pela presença do HBeAg ou pela presença de DNA do VHB (Mussi-Pinhata & Yamamoto, 1999).

A transmissão perinatal é 70-90% se a mãe é HBsAg positivo bem como HBeAg positivo, enquanto que se a mãe é apenas HBsAg positivo a transmissão perinatal é de 15%. O recém nascido poderá ser infectado se a mãe tiver infecção hepatite B aguda no terceiro semestre de gravidez ou tiver uma infecção crônica. Cerca de 85-90% das crianças infectadas tornam-se crônicas com risco de cirrose e câncer de fígado primário em longo prazo (Khare, 2005).

A transmissão da hepatite B para neonatos pode ser prevenida pela vacinação e profilaxia com a imunoglobulina imune para hepatite B. Apesar da vacinação, a infecção pelo VHB ainda ocorre em cerca de 10-15% das crianças nascidas tornam-se portadoras crônicas (Seow, 1999).

#### 1.14.2 Prevalência

A infecção pelo VHB continua sendo um problema de saúde pública, mesmo com a disponibilidade de vacina segura e eficaz para a prevenção da doença desde 1982 (Mussi-Pinhata & Yamamoto, 1999).

A infecção pelo VHB relata uma estimativa de 370 milhões de pessoas infectadas cronicamente (Alter, 2006).

A endemicidade da infecção pelo VHB é influenciada primeiramente pela idade na qual a maioria das infecções ocorrem (Alter, 2003).

A infecção pelo VHB é considerada alta onde a prevalência do HBsAg (positivo) é superior a 7% ou a população evidencia infecção prévia (Anti- HBc IgG positivo) em taxa superior a 60%. São considerados de locais endemicidade intermediária aqueles onde a prevalência de infecção se situa entre 20 e 60% (Anti-HBc IgG positivo) e o HBsAg (positivo) entre 2 e 7%. As áreas com HBsAg (positivo) <2,0% são definidas como de baixa prevalência (CDC, 1991).

A endemicidade da infecção é alta naquelas partes do mundo onde a maioria das infecções ocorrem durante o período perinatal ou no início da infância (por exemplo, no sudeste da Ásia e na África subsaariana). No mínimo 8% da população dessas áreas estão infectadas cronicamente e 70-90% tem evidência sorológica de infecção passada pelo VHB (Alter, 2006).

Na Ásia, a taxa de portadores do HBsAg na população em geral varia de 2 a 20% (Huy & Abe, 2004).

A alta prevalência de mães portadoras crônicas do VHB é considerada o maior fator contribuinte para a alta taxa de portadores em algumas populações, por exemplo, no Extremo oriente (Seow, 1999).

Em áreas do mundo com uma endemicidade intermediária da infecção pelo VHB (por exemplo, no leste europeu, no Oriente médio e na Rússia), existem padrões mistos de transmissão adulta, no início da infância, e durante toda a infância. A prevalência da infecção crônica varia de 1 a 7% da população e evidências sorológicas de infecção passada é de 10-60% (Alter, 2006).

Nas partes mais desenvolvidas do mundo (por exemplo, na Europa ocidental, na Austrália e nos Estados Unidos da América), a endemicidade da infecção pelo VHB é baixa e a maioria das infecções ocorrem entre a população adulta de alto risco que inclui usuários de drogas injetáveis, pessoas com múltiplos parceiros, e homens que fazem sexo com homens (MSM). A prevalência da infecção crônica é menos de 1% e a taxa de infecção total é de 5-7% (Alter, 2006) (Figura 14).

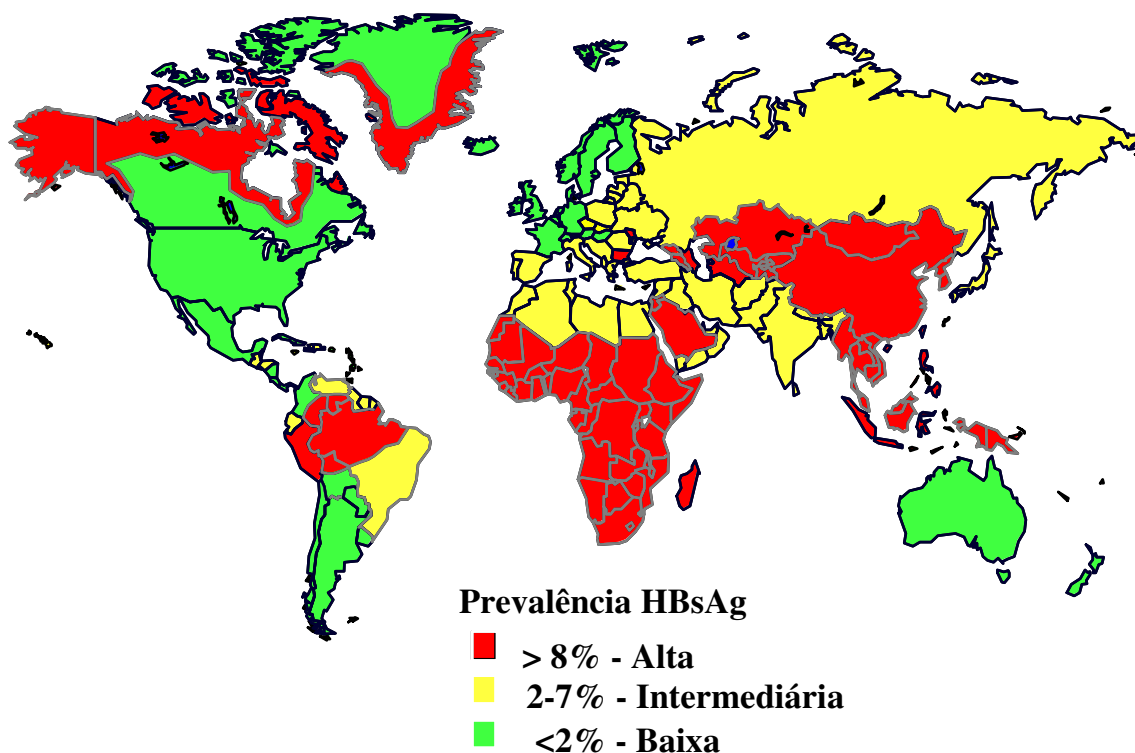


Figura 14: Prevalência do VHB no mundo de acordo com o marcador HBsAg (Adaptado de: CDC, 1991).

Na maioria dos países desenvolvidos, a alta incidência de infecção aguda por hepatite B está entre os jovens adultos (Spada *et al.*, 2001; Van Steenbergen *et al.*, 2002; Veldhuijzen *et al.*, 2005; Fisker *et al.*, 2004; Hahne *et al.*, 2004; Goldstein *et al.*, 2002). No oeste e sudeste Europeu, atividade sexual de alto risco (heterossexual e MSM) relata a maioria dos casos de infecções por hepatite B adquiridas recentemente (Spada *et al.*, 2001; Van Steenbergen *et al.*, 2002; Veldhuijzen *et al.*, 2005); no norte da Europa e no Reino Unido, o uso de drogas injetáveis relata a maioria dos casos (Fisker *et al.*, 2004; Hahne *et al.*, 2004). No entanto, até mesmo em países com baixa endemia por VHB, um número substancial de crianças tornam-se infectadas pelo VHB, muitas das quais pertencem a famílias que vieram de países de alta endemia por VHB; eles podem relatar para um alto número desproporcionalmente de infecções crônicas pelo VHB (Connolly *et al.*, 1989; Brabin *et al.*, 2002).



Em Taiwan, a prevalência do VHB em mulheres gestantes é ainda de 11 a 14%, embora tenha diminuído a prevalência do HBeAg entre as gestantes HBsAg positiva tem sido reportado (Lin *et al.*, 1994; Lu *et al.*, 2000).

De acordo com o Ministério de Saúde estima-se que, no Brasil, pelo menos 15% da população já esteve em contato com o VHB e que 1% da população apresenta doença crônica relacionada ao VHB (Ministério da Saúde, 2002).

Um estudo de prevalência do VHB realizado em quatro capitais brasileiras demonstrou uma taxa geral de 7,9% de anti-HBc positivo. A mais alta prevalência foi observada na região Norte, com taxas significativamente mais elevadas no grupo de baixo nível socioeconômico e entre adolescentes (Bensabath & Leão, 2003).

No Brasil existem áreas consideradas de alto risco, como no oeste do Paraná e em certas regiões da Amazônia. No entanto de uma maneira geral, a soroprevalência do VHB na região amazônica revela percentuais variáveis de HBsAg de 1,9% a 13,5%, e de 10,4% a 90,3% para o anti-HBs (Bensabath & Leão, 2003).

Em um estudo foi realizado em Monte Negro, Rondônia, Amazônia Oriental, onde foi realizada uma pesquisa de corte transversal de soroprevalência que abrangeu 267 voluntários e as suas amostras foram testadas para anticorpos contra Hepatite B (HBsAg, Anti-HBs e Anti-HBc) usando testes de ELISA comerciais (*ROCHE on COBAS® CORE II EIA*) e a soroprevalência do VHB encontrada foi de 61,79% (anti-HBc total positivo) (Khouri, *et al.*, 2005).

Foram avaliadas 263.795 amostras de doadores de sangue coletadas no período de 1999-2001 em várias cidades do estado de Santa Catarina para determinar a prevalência dos marcadores HBsAg, anti-HBc, essas amostras foram analisadas para os

marcadores através do teste de ELISA, e houve uma redução significativa na frequência de HBsAg e anti-HBc no período estudado, de 0,98% a 0,64% e de 8,83% a 5,35%, respectivamente (Rosini *et al.*, 2003).

Em Ribeirão Preto (São Paulo), observou-se à frequência de 0,95% de gestantes confirmadamente portadores do VHB no momento do parto, em 7.992 mulheres gestantes estudadas. Em 21,3% delas detectou-se também positividade para o HBeAg, denotando o risco significativo de transmissão vertical nesses casos (Duarte *et al.*, 1997).

Em Porto Alegre, foram avaliadas 407 gestantes no período de 1998-1999, no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, e a prevalência do HBsAg foi de 0,73% (Ferreira & da Silveira, 2004).

Em alguns estudos brasileiros revelou que a soroprevalência do VHB em gestante é de 0,9% e a taxa de transmissão vertical varia de 10 a 90 % e a estimativa da incidência de infecção/doença em recém nascidos é de 4/1000 (Duarte *et al.*, 1997).

#### 1.14.3 Epidemiologia molecular do VHB

O *Vírus da hepatite B* pode ser classificado em sete genótipos que variam de A a G, baseado sobre uma divergência intergrupo de 8% ou mais na seqüência nucleotídica completa (Huy & Abe, 2004).

A prevalência dos genótipos específicos varia geograficamente. O genótipo A pode ser considerado como endêmico mas é encontrado principalmente no norte da Europa, na América do norte e na África central. O genótipo B é predominantemente encontrado na região sudeste da Ásia incluindo China (a região sul), na Indonésia, em Taiwan e no Vietnã (Huy & Abe, 2004).

O genótipo C é encontrado principalmente no extremo oriente da Ásia, incluindo no Japão, Coréia, China (regiões do norte e central), e no Vietnã (Tran *et al.*, 2003), bem como nas ilhas do Pacífico. O genótipo D está distribuído em uma larga região: Países do mediterrâneo, no Oriente médio incluindo Espanha e Rússia. O genótipo E originado da África e representaria o mais antigo genótipo do VHB (Huy & Abe, 2004).

O genótipo F é divergente sobretudo dos outros genótipos do VHB, é encontrado principalmente em países da América do sul, incluindo Bolívia, Venezuela e Argentina. O genótipo G, que foi reportado recentemente, tem sido encontrado apenas na América do norte e na Europa (Huy & Abe, 2004).

De grande interesse, os genótipos B e C são prevalentes em áreas de alta endemicidade do VHB, tal como em países asiáticos, onde a transmissão vertical tem um papel importante na propagação do vírus (Huy & Abe, 2004).

Os genótipos A, D, E, F e G são freqüentemente encontrados em áreas onde a transmissão horizontal é a principal rota de infecção pelo VHB (Kidd-Ljunggren *et al.*, 2002).

Além disso, a distribuição geográfica distinta do VHB, certos genótipos estão correlacionados com a severidade da doença do fígado. Recentemente, o genótipo C do VHB tem sido encontrado ter uma relação causal com o carcinoma hepatocelular (Huy & Abe, 2004).

#### 1.14.4 Co-infecção VHB e HIV-1

A infecção pelo HIV-1 parece influenciar a história natural das infecções pelas hepatites virais. A interação entre o HIV e as infecções com as hepatites virais

pode alterar a história natural e a resposta ao tratamento de ambas as doenças e também podem potencializar a replicação do HIV. A co-infecção do HIV com o VHB é conhecida por resultar em alta carga viral do VHB e grande danos ao fígado (Carron & Thyagarajan, 1998).

A presença do VHB no portador do HIV reveste-se de importância clínica, na medida que a ocorrência de tal co-infecção parece favorecer um pior prognóstico do paciente, bem como interferir nos resultados da terapêutica aplicada (Souza *et al.*, 2004).

A progressão, relativamente rápida, de doenças hepáticas relacionadas ao VHB, tem sido descrita em indivíduos infectados pelo HIV-1 (Thio *et al.*, 2002). Em indivíduos co-infectados HIV-1/VHB, especialmente aqueles com baixa contagem no número de linfócitos T CD4<sup>+</sup>, eles possuem maior risco de mortalidade associada à doença hepática, principalmente se estiverem fazendo uso da HAART (Thio *et al.*, 2002).

O VHB e o HIV-1 compartilham rotas comuns de transmissão, mas eles diferem na eficiência pela quais certos tipos de exposição eles transmitem e também diferem na prevalência nas regiões geográficas (Alter, 2006).

Entre as 40 milhões de pessoas estimadas infectadas pelo HIV-1, uma estimativa de 2-4 milhões estão cronicamente infectas pelo VHB, as estimativas dessas co-infecções, incluindo diferenças geográficas na prevalência da infecção crônica pela idade, eficiência da exposição que relatam para a maioria das transmissões, e a prevalência de pessoas de alto risco para a infecção (Alter, 2006).

A África subsaariana relata a maioria dos casos de infecção pelo HIV-1 no mundo (65%) e tem uma alta prevalência de infecção crônica pelo VHB por causa

dos padrões de transmissão perinatal e no início da infância. As infecções pelo VHB adquirida em jovens são mais prováveis de progredir para infecção crônica, resultando em alta prevalência de infecção crônica pelo VHB entre a população em geral de adolescentes e adultos de risco para adquirir sexualmente o HIV (Alter, 2006).

Na Europa ocidental (e outros países desenvolvidos) relatam uma pequena proporção de infecção pelo VHB mundialmente e tem uma prevalência total baixa de infecção crônica pelo VHB por causa da maioria de infecções nativas são adquiridas por adultos que são substancialmente menos prováveis a desenvolver a infecção crônica pelo VHB. Exposição sexual (e uso de drogas injetáveis) relata a maioria de infecções pelo HIV e VHB nos países desenvolvidos, mas entre as pessoas HIV-positivo em alguns grupos de risco, a prevalência de infecção crônica pelo VHB pode ser 10 vezes maior do que a prevalência do meio. Entre as pessoas HIV-positivo estudadas da Europa ocidental e dos EUA, a infecção crônica pelo VHB tem sido encontrada num total de 6-14% (Denis *et al.*, 1997; Thio *et al.*, 2002; Kellerman *et al.*, 2003; Konopnicki *et al.*, 2005), incluindo 4-6% de heterossexuais HIV-positivo (Kellerman *et al.*, 2003; Konopnicki, *et al.*, 2005), 9-17% de MSM (Homens que fazem sexo com homens) HIV-positivo (Denis *et al.*, 1997; Kellerman *et al.*, 2003; Konopnicki, *et al.*, 2005), e 7-10% de usuários de drogas injetáveis (Denis *et al.*, 1997; Thio *et al.*, 2002; Kellerman *et al.*, 2003; Konopnicki, *et al.*, 2005).

Em alguns países da Europa ocidental, 30-60% dos parceiros sexuais infectados recentemente identificados como fonte de casos agudos de hepatite B e a maioria eram mulheres profissionais do sexo de países com prevalência do VHB e HIV, primeiramente a África subsaariana. Na parte norte da Europa, a maioria dos usuários

de drogas injetáveis identificados recentemente com infecção crônica pelo VHB eram de países com altas prevalências para o HIV e VHB (Alter, 2006).

Na Índia foi realizado um estudo em 110 pacientes soropositivo para o HIV no período de agosto de 2001 a julho de 2002, para avaliar a prevalência do VHB nesses pacientes e observou que a prevalência total para o VHB foi de 30,4%, e desses 25,8% foram positivos para HBsAg (Tankhiwale *et al.*, 2003).

## 1.15 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DO VHB

### 1.15.1 Sorologia

O diagnóstico de qualquer das formas clínicas da hepatite B realiza-se através de técnicas sorológicas. Tais técnicas revelam-se fundamentais não apenas para o diagnóstico, mas também se mostram muito úteis no curso da infecção viral, e na avaliação do estado clínico do paciente (Ferreira, 2000).

O HBsAg é o marcador sorológico característico da infecção pelo VHB, esse marcador pode ser detectado por Radioimunoensaio (RIA) ou ensaio imunoenzimático (ELISA), mas o teste de ELISA é o mais utilizado. Os testes sorológicos são sensíveis e específicos para o diagnóstico de infecção aguda e crônica pelo VHB e visam a detecção de marcadores de infecção no soro (Ferreira, 2000).

A infecção pelo VHB é mais comumente diagnosticada pela presença do HBsAg e anti-HBc. O anti-HBc geralmente é detectada na fase aguda da infecção pelo VHB e persiste por um longo tempo depois da eliminação espontânea do vírus. A presença simultânea de HBsAg e anti-HBc revela uma infecção atual. A presença de anti-HBs com anti-HBc geralmente indica uma infecção passada recuperada. A presença de anti-HBc isolado é muitas vezes interpretado como uma evidência de

infecção passada pelo VHB como níveis indetectáveis de anti-HBs. O anti-HBc isolado pode também indicar níveis indetectáveis de HBsAg no sangue do portador crônico do VHB. O HBeAg é um marcador de replicação viral, onde a presença de anti-HBe muitas vezes indica um baixo nível de produção viral. (Santos *et al.*, 2003).

A infecção aguda pelo vírus tipo B confirma-se quando está presente o anti-HBc IgM, com ou sem o HBsAg. O HBsAg pode ser detectado 2 a 3 meses após a infecção, antes mesmo dos sintomas clínicos aparecerem, e pode persistir por 1 a 2 meses. Quando este persiste por mais de 6 meses, indica a evolução da doença crônica. O anti-HBc IgM é encontrado nos primeiros 6 meses de pós-infecção, definindo a infecção como recente (Ferreira, 2000).

É importante ressaltar, que todas as gestantes devem ser avaliadas no exame pré-natal (3º trimestre) em relação aos marcadores do VHB (Ferreira & da Silveira, 2004).

#### **1.15.2 Outros testes para a detecção do VHB**

Em relação à biópsia hepática, de modo geral, não há indicação para se submeter os pacientes a esse procedimento invasivo, nas formas agudas, uma vez que a evolução das mesmas é quase sempre favorável e seus diagnósticos, na maioria das vezes, são obtidos através de exame clínico-laboratorial. Em relação as hepatites virais, a maior parte dos especialistas costuma admitir que a biópsia hepática deve ser realizada quando: não exista diagnóstico inicial, ou este não esteja esclarecido por outros métodos diagnósticos não invasivos; na suspeita de evolução para cronificação, após seis meses da doença, a depender da avaliação de cada caso; e na persistência do HBsAg e conseqüente estado de portador, para fins de tratamento (Ferreira, 2000).

A técnica de Biologia molecular Reação em cadeia mediada pela polimerase (PCR), pode ser utilizada para confirmação de diagnóstico através da detecção do DNA do VHB, com a utilização de primers específicos (Ferreira, 2000).



## 1.16 OBJETIVOS

### 1. 16.1 **Objetivo Geral**

Descrever a prevalência das infecções virais pelo HTLV-1/2, CMV e VHB em mulheres grávidas portadoras do HIV-1 e/ou com SIDA/AIDS, procedentes dos Estados do Pará e Tocantins.

### 1.16.2 **Objetivos Específicos**

1. Descrever o perfil sócio-demográfico da população de mulheres grávida portadoras do HIV-1 ou com SIDA/AIDS e os fatores de risco a infecções virais pelo HTLV-1/2, pelo VHB e pelo CMV ;
2. Descrever a soroprevalência das infecções virais pelo HTLV-1/2, pelo VHB e pelo CMV na população de mulheres grávidas portadoras do HIV-1 e/ou com SIDA/AIDS;
3. Descrever a relação das co-infecções virais com a carga viral plasmática do HIV-1 e o número de linfócitos T CD4<sup>+</sup>;
4. Buscar associações entre as informações epidemiológicas fornecidas pelas grávidas, com as co-infecções virais pelo HTLV-1/2, pelo VHB e pelo CMV;
5. Buscar associações entre a carga viral plasmática e o risco de transmissão vertical do HIV-1, para o conceito das mães em tratamento no presente estudo.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

### 2.1 POPULAÇÕES EXAMINADAS

No presente estudo, trabalhamos com 88 amostras de sangue provenientes de populações dos Estados do Pará das Unidade de Referência Especializada Materno-Infantil Adolescência (URE-MIA) e Unidade de Referência Especializada em Doenças Infecciosas e Parasitárias Especiais (URE-DIPE), ambas as unidades são subordinadas à Secretaria Executiva de Saúde Pública do Estado do Pará (SESPA), da cidade de Belém; e do Estado de Tocantins do Serviço de Assistência Especializada (SAE), localizado na capital do Estado de Tocantins, Palmas, de acordo com a tabela 1.

Tabela 01- Populações estudadas de grávidas portadoras do HIV-1 e crianças\*

	PARÁ		TOCANTINS		TOTAL			
	URE-MIA	URE-DIPE	SAE-TO					
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Grávidas	41	46,6	06	6,8	18	20,5	65	73,9
Crianças	05	5,7	07	7,9	11	12,5	23	26,1
<b>TOTAL</b>	<b>46</b>	<b>52,3</b>	<b>13</b>	<b>14,7</b>	<b>29</b>	<b>33,0</b>	<b>88</b>	<b>100,0</b>

\* Crianças nascidas de mães portadoras do HIV-1.

Todas as pacientes foram orientadas acerca dos objetivos do trabalho. Após a leitura e explicações das finalidades do referido trabalho, as pacientes, que concordaram em participar, assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 1) e, em seguida, responderam a um questionário epidemiológico (Anexo 2) e após esse procedimento foram colhidas as amostras de sangue total para a realização dos exames sorológicos.

## 2.2 OBTENÇÃO DAS AMOSTRAS

As amostras de sangue da mulher e do seu conceito, quando foi o caso, no Estado do Pará foram coletadas na URE-MIA e na URE-DIPE, no período de agosto de 2005 a março de 2008, enquanto que as amostras de sangue da mulher e da criança do Estado de Tocantins foram coletadas na SAE-TO, no período de maio a outubro de 2007. Cada amostra foi coletada por meio de um sistema de colheita a vácuo, em dois tubos de 5 mL, contendo EDTA como anticoagulante e foram transportadas ao Laboratório de Virologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Pará, para posterior realização dos testes sorológicos. As amostras de plasma e a parte celular do sangue foram separadas por centrifugação à 4.000 rotações por minuto (rpm), durante 10 minutos, e posteriormente armazenadas e congeladas à -20°C até o momento do uso.

As informações acerca da contagem de linfócitos T CD4<sup>+</sup> e da carga viral plasmática do HIV-1 foram obtidas a partir dos prontuários das pacientes, inclusive das crianças quando foi o caso.

Foi montado um banco de dados, utilizando-se o programa Access da plataforma Windows, para o preenchimento das informações clínicas e laboratoriais das pacientes envolvidas no trabalho.

## 2.3. SOROLOGIA

### 2.3.1 Detecção de Anticorpos Anti-HTLV-1/2

A infecção pelo HTLV-1/2 foi detectada utilizando-se um ensaio imunoenzimático do tipo ELISA (*HTLV-1/2 Ab-Capture ELISA Test System, Ortho Diagnostic Systems Inc., USA*), em que os plasmas foram testados para a presença de

anticorpos anti-HTLV-1/2. O teste foi executado de acordo com as especificações do fabricante.

Caso, alguma das amostras tivesse sido reativa para anticorpos anti-HTLV-1/2, teria sido submetida à confirmação da infecção pelo HTLV, por meio de métodos de biologia molecular.

### **2.3.2 Detecção de Anticorpos Anti-CMV**

A infecção pelo CMV foi detectada por meio de um de ensaio imunoenzimático do tipo ELISA (*Diasorin S.p.A, Saluggia, Itália*), em que os plasmas foram testados para a presença de anticorpos IgM e IgG anti-CMV, sendo o teste executado segundo a orientação dada pelo fabricante.

### **2.3.3 Detecção de Anticorpos Anti-VHB e Antígenos do VHB**

A presença da infecção pelo VHB foi investigada utilizando-se um ensaio imunoenzimático do tipo ELISA (*Diasorin S.p.A, Saluggia, Italia*), no qual os plasmas foram testados para a detecção dos seguintes marcadores sorológicos: os antígenos de superfície HBsAg, HBeAg e os anticorpos anti-HBc total e anti-HBcIgM, anti-HBs e anti-HBeAg, de acordo com as especificações dadas pelo fabricante.

## **2.4. ANÁLISE ESTATÍSTICA**

Para a realização da análise estatística foi utilizado o *software* BIOESTAT versão 5.0 (Ayres *et al.*, 2007) utilizando-se primeiro o teste de normalidade D'Agostino-Pearson devido o tamanho amostral (n) ser maior que 20.

Posteriormente foi utilizado o teste não paramétrico Mann-Whitney, com nível de significância de 5% ( $p < 0,05$ ), para analisar a diferença entre os valores da contagem de linfócitos T CD4<sup>+</sup> e CD8<sup>+</sup> e carga viral plasmática do HIV-1 dos infectados pelo VHB e os não infectados pelo VHB.

Foi também utilizado o teste Exato de Fisher o nível de decisão alfa bilateral foi de 1% ( $p < 0,01$ ) para verificar a associação entre possíveis variáveis independentes e a presença dos respectivos marcadores sorológicos para o VHB.

Para buscar uma possível associação a carga viral plasmática e o risco de transmissão vertical do HIV-1, para o conceito das mães foi utilizado o intervalo de confiança de 95% da proporção. (<http://faculty.vassar.edu/lowry/prop1.html>)

## 2.5 ASPECTOS ÉTICOS

A pesquisa obedeceu as Normas de Pesquisa envolvendo seres humanos (Resolução do CNS 196/96) do Conselho Nacional de Saúde aprovado no comitê de ética em Pesquisa do Hospital Universitário de João de Barros Barreto (HUJBB) (ANEXO 3).

### **3 RESULTADOS**

#### **3.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA**

##### **3.1.1 Caracterização do perfil sócio-demográfico das mulheres grávidas portadoras do HIV-1 no Estado do Pará**

Após a análise dos questionários epidemiológicos respondidos pelas participantes, revelou-se que a faixa etária das pacientes variou de 14 a 37 anos de idade, sendo a maioria (59,6%) entre 24 a 33 anos e a média de idade das participantes foi de 25,7 anos (Tabela 02).

O grau de escolaridade das pacientes variou de alfabetizada até o 3º grau completo, sendo que a maior parte (38,3%) possuía apenas o 1º grau incompleto. De acordo com o estado civil, 63,8% das pacientes disseram que eram solteiras e 29,7% casadas. Quanto a renda familiar, a maioria (68,1%) possui proventos entre um a três salários por mês (Tabela 02).

De acordo com as informações obtidas a respeito do município de residência, 44,6% das pacientes responderam residir em Belém e 44,6% em outros municípios dos Estado do Pará. A respeito da naturalidade, 83,0% responderam ter nascido no Estado do Pará e as 17% restantes, residem no Estado do Pará, mas são naturais de outros estados (Tabela 2).

Tabela 2- Características sócio-demográficas do grupo populacional de mulheres grávidas portadoras do HIV-1 no Estado do Pará

Característica sócio-demográfica		N	Percentual (%)
Faixa etária	14-23	14	29,8
	24-33	28	59,6
	34-37	5	10,6
Estado civil	Casada	14	29,8
	Solteira	30	63,8
	Separada/Divorciada	2	4,3
	S/informação*	1	2,1
Escolaridade	Alfabetizada	1	2,1
	1º grau incompleto	18	38,3
	1º grau completo	4	8,5
	2º grau incompleto	12	25,5
	2º grau completo	8	17,0
	3º grau incompleto	2	4,3
	3º grau completo	1	2,1
	S/informação*	1	2,1
Renda familiar	<1 salário mínimo	11	23,4
	1-3 salários mínimos	32	68,1
	4-6 salários mínimos	3	6,4
	S/informação*	1	2,1
Municípios de residência	Belém	21	44,7
	Ananindeua	5	10,6
	Outros municípios do estado do Pará	21	44,7
Naturalidade	Estado do Pará	39	83,0
	Outros estados **	8	17,0

\* Não considerado para cálculo estatístico,

\*\* Residentes no estado do Pará

### **3.1.2 Caracterização dos fatores de risco das mulheres grávidas portadoras do HIV-1 no Estado do Pará**

No presente estudo, os questionários epidemiológicos aplicados as pacientes também foram analisados para possíveis fatores de risco, tais como: a não utilização do uso de preservativo, a prática de sexo anal, usuário de drogas endovenosas (UDE), usuário de drogas não endovenosas (UDNE), abortos, história de doenças sexualmente transmissíveis (DST), o número de parceiros por semana/mês, o comportamento sexual, a existência de parceiros de outros estados e/ou países, a realização de transfusão de sangue e/ou hemoderivados e não vacinação contra hepatite B (Tabela 3).

A análise desses fatores mostrou que 53,2% das pacientes às vezes usam preservativo em suas relações sexuais, já em relação ao sexo anal, 57,4% responderam que nunca praticaram. Na categoria história de DST observou-se que 76,6 % das pacientes nunca relataram ter tido nenhuma DST (Tabela 3).

Em relação, à história de realização de abortos, 61,7% das pacientes responderam que já terem realizado aborto. No uso de drogas, nenhuma das pacientes respondeu ser UDE, mas 32,0% responderam já terem sido UDNE (Tabela 3).

A análise da categoria de realização de transfusão de sangue e/ou hemoderivados mostrou que 10,6 % das pacientes já haviam realizado transfusão de sangue. Na análise da vacinação contra a hepatite B a maioria (42,5%) respondeu já ter sido vacinada contra hepatite B (Tabela 03).



Tabela 3- Distribuição dos possíveis fatores de risco na população de mulheres grávidas portadoras do HIV-1 no Estado do Pará

Fatores de risco		N	Percentual (%)	
Uso de preservativo	Sempre	15	31,9	
	Nunca	7	14,9	
	Às vezes	25	53,2	
Sexo anal	Sempre	1	2,1	
	Nunca	27	57,5	
	Às vezes	16	34,0	
	Não quis comentar	3	6,4	
DST	Sim	11	23,4	
	Não	36	76,6	
Abortos	Sim	29	61,7	
	Não	12	25,5	
	S/informação*	6	12,8	
Uso de drogas	UDE	0	0	
	UDNE	Sim	15	31,9
		Não	32	68,1
Parceiros mês/semana	1	35	74,5	
	2-19	3	6,4	
	S/informação*	9	19,1	
Parceiros de outros estados	Sim	6	12,8	
	Não	29	61,7	
	Não sabia	1	2,1	
	S/informação*	11	23,4	
Comportamento sexual	Parceiro UDE	2	4,3	
	Parceiro UDNE	11	23,4	
	Parceiro HIV	11	23,4	
	Parceiro Heterossexual	23	48,9	
Transfusão de sangue	Sim	5	10,6	
	Não	42	89,4	
Vacinado contra hepatite B?	Sim	20	42,6	
	Não	16	34,0	
	Não sabe	9	19,1	
	S/informação*	2	4,3	

\* Não considerado para cálculo estatístico

### **3.1.3 Caracterização do perfil sócio-demográfico das mulheres grávidas portadoras do HIV-1 no Estado do Tocantins**

Após a análise dos questionários epidemiológicos, a faixa etária variou de 19 a 35 anos, estando a maioria (72,2%) entre de 19 a 29 anos. A média de idade foi de 26,1 anos. Os outros fatores sócio-demográficos como: grau de escolaridade, renda familiar e estado civil encontram-se descritos na tabela 4 (Tabela 4).

Metade das entrevistadas (50%) declarou residir em Palmas e 22,2% respondeu residir em outros municípios do Estado de Tocantins. Quanto à naturalidade, 38,9% nasceu no Estado do Tocantins e 44,4% responderam ter nascido em outros estados e residem no Estado do Tocantins (Tabela 4).

Tabela 4- Características sócio-demográficas do grupo populacional de mulheres grávidas portadoras do HIV-1 no Estado de Tocantins

Característica sócio-demográfica		N	Percentual (%)
Faixa etária	19-29	13	72,2
	30-35	5	27,8
Estado civil	Casada	13	72,2
	Solteira	5	27,8
Escolaridade	1º grau incompleto	10	55,6
	2º grau incompleto	2	11,1
	2º grau completo	4	22,2
	S/informação*	2	11,1
Renda familiar	<1 salário mínimo	1	5,6
	1-3 salários mínimos	15	83,3
	4-6 salários mínimos	1	5,6
	S/informação*	1	5,6
Municípios de residência	Palmas	9	50,0
	Outros municípios do estado de Tocantins	4	22,2
	S/informação*	5	27,8
Naturalidade	Estado de Tocantins	7	38,9
	Outros estados**	8	44,4
	S/informação*	3	16,7

\* Não considerado para cálculo estatístico,

\*\* Residentes no Estado de Tocantins

#### **3.1.4 Caracterização dos fatores de risco das mulheres grávidas portadoras do HIV-1 no Estado do Tocantins**

O questionário epidemiológico respondido pelas participantes também foi analisado em relação aos possíveis fatores de risco tais como: a não utilização do uso de preservativo, ser UDE e UDNE, a prática de sexo anal, o comportamento sexual, a realização de abortos, a história de DST, o número de parceiros semana/mês, a existência de parceiros de outros estados, história de realização de transfusão de sangue e/ou hemoderivados e vacinação contra hepatite B, encontram-se descritos na Tabela 5.

Tabela 5- Distribuição dos possíveis fatores na população de mulheres grávidas portadoras do HIV-1 do Estado de Tocantins

Fatores de risco		N	Percentual (%)	
Uso de preservativo	Sempre	3	16,7	
	Nunca	6	33,3	
	Às vezes	7	38,9	
	S/informação*	2	11,1	
Sexo anal	Sempre	1	5,6	
	Nunca	14	77,8	
	Às vezes	2	11,1	
	S/informação*	1	5,6	
DST	Sim	2	11,1	
	Não	16	88,9	
Abortos	Sim	8	44,4	
	Não	7	38,9	
	S/informação*	3	16,7	
Uso de drogas	UDE	Sim	1	5,6
		Não	17	94,4
	UDNE	Sim	1	5,6
		Não	17	94,4
Parceiros mês/semana	1	11	61,1	
	2-19	4	22,2	
	S/informação*	3	16,7	
Parceiros de outros estados	Sim	9	50,0	
	Não	7	38,9	
	S/informação*	2	11,1	
Comportamento sexual	Parceiro UDE	0	0,0	
	Parceiro UDNE	2	11,1	
	Parceiro HIV	8	44,4	
	Parceiro Heterossexual	8	44,4	
Transfusão de sangue	Sim	0	0,0	
	Não	18	100,0	
Vacinado contra hepatite B?	Sim	11	61,1	
	Não	4	22,2	
	Não sabe	2	11,1	
	S/informação*	1	5,6	

\* Não considerado para cálculo estatístico.

## 3.2 SOROLOGIA

### 3.2.1 **População de mulheres grávidas portadoras do HIV-1 no Estado do Pará**

#### 3.2.1.1 Análise sorológica para a infecção pelo HTLV-1/2

Das 47 amostras de plasma de mulheres grávidas portadoras do HIV-1 no Estado do Pará, analisadas para a pesquisa de anticorpos anti-HTLV-1/2 (ELISA), nenhuma das amostras (0%) foi sororreativa para anticorpos anti-HTLV-1/2.

#### 3.2.1.2 Análise sorológica dos marcadores para a infecção pelo VHB

Pode-se encontrar na Tabela 6 a descrição da presença e frequência dos marcadores (antígenos e anticorpos) para o VHB entre as 47 portadoras do HIV-1 e a interpretação laboratorial dos marcadores para a infecção pelo VHB.

Das 47 amostras de plasmas mulheres grávidas portadoras do HIV-1 analisadas para a pesquisa dos marcadores para o VHB, observou-se que 19,1% das pacientes tiveram infecção passada pelo VHB (presença de anti-HBc total, ausência de HBsAg e anti-HBcIgM), sendo que 10,5% das pacientes apresentou apenas anti-HBc total, 8,6% das pacientes possuem imunidade vacinal (apenas a presença do anti-HBs). No presente estudo, também, se verificou que grande parte das pacientes 72,3% foram negativa para os marcadores sorológicos usados, portanto, são susceptíveis a infecção pelo VHB (Tabela 6).

Tabela 6- Distribuição dos marcadores pela infecção pelo VHB em mulheres grávidas portadoras do HIV-1 no Estado do Pará

HBsAg	Anti-HBc Total	Anti-HBcIgM	Anti-HBs	HBeAg	Anti-HBeAg	Total	Interpretação (%)
-	+	-	+	-	-	4	Infecção passada pelo VHB (19,1)
-	+	-	-	-	-	5	
-	-	* NR	+	* NR	* NR	4 *	Imunidade vacinal (8,6)
-	-	* NR	-	* NR	* NR	34	Susceptíveis a infecção pelo VHB (72,3)

\* 3 pacientes declaram serem vacinadas contra hepatite B; NR: Não realizado

Entre as mulheres grávidas portadoras do HIV a infecção pelo VHB foi encontrada sob a forma infecção passada (19,1%) e que 8,6% das pacientes possuem imunidade vacinal, mas 72,3% negativas para a infecção pelo VHB (Figura 15).

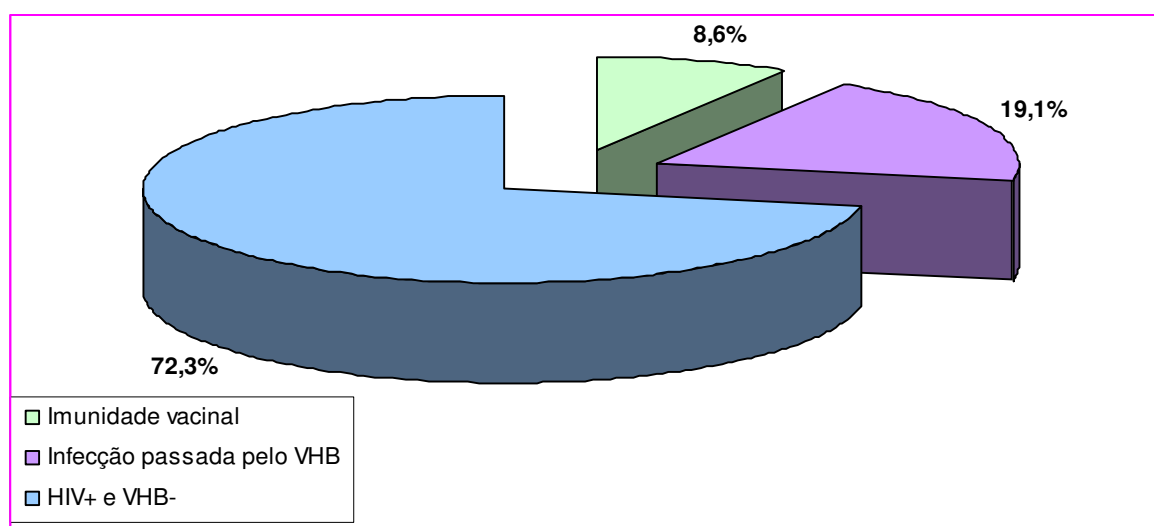


Figura 15. Distribuição da frequência de infecção pelo VHB, em grávidas portadoras do HIV-1 do estado do Pará.

### 3.2.1.3 Análise sorológica dos marcadores para a infecção pelo CMV

Das 47 amostras de plasma analisadas para a pesquisa de anticorpos anti-CMV IgG (ELISA), todas as amostras (100%) foram sororreativas para esse marcador, enquanto a análise das amostras de plasma para anticorpos anti-CMV IgM(ELISA), revelou que nenhuma das amostras (0%) foi sororreativa para esse marcador.

## 3.2.2 **População de mulheres grávidas portadoras do HIV-1 do estado do Tocantins**

### 3.2.2.1 Análise sorológica para a infecção pelo HTLV-1/2

Das 18 amostras de plasmas de mulheres grávidas portadoras do HIV-1 no Estado de Tocantins testadas para anticorpos anti-HTLV-1/2 (ELISA), nenhuma amostra (0%) foi sororreativa para anti-HTLV-1/2.

### 3.2.2.2 Análise sorológica dos marcadores para a infecção pelo VHB

Podemos encontrar na Tabela 7 a descrição da presença e frequência dos marcadores (antígenos e anticorpos) para o VHB entre as 18 portadoras do HIV-1 e a interpretação laboratorial dos marcadores para a infecção pelo VHB

No presente trabalho, foi possível destacar que apenas uma mulher grávida portadora do HIV (5,6%), encontrava-se no estágio de infecção inicial pelo VHB (presença do HBsAg, ausência de anti-HBc total, anti-HBcIgM, HBeAg e anti-HBeAg).

Foi possível evidenciar, também, que 22,2% das pacientes tiveram infecção passada pelo VHB (presença de anti-HBc total, ausência de HBsAg e anti-HBcIgM), entretanto 11,1% tinham apenas a presença do anti-HBc total, além disso



22,2% das pacientes possuem imunidade vacinal contra o VHB (apenas a presença do anti-HBs)

Observou-se que 50% das pacientes foram negativas para os marcadores sorológicos utilizados, logo, são susceptíveis à infecção pelo VHB (Tabela 7).

Tabela 7 - Distribuição dos marcadores pela infecção pelo VHB em mulheres grávidas portadoras do HIV-1 do Estado de Tocantins

<b>HBsAg</b>	<b>Anti-HBc Total</b>	<b>Anti-HBcIgM</b>	<b>Anti-HBs</b>	<b>HBeAg</b>	<b>Anti-HBeAg</b>	<b>Total</b>	<b>Interpretação %</b>
+	-	-	-	-	-	1	Infecção Inicial pelo VHB (5,6)
-	+	-	+	-	-	2	Infecção passada pelo VHB (22,2)
-	+	-	-	-	-	2	
-	-	* NR	+	* NR	* NR	4*	Imunidade vacinal (22,2)
-	-	* NR	-	* NR	* NR	9	Susceptíveis a infecção pelo VHB (50,0)

\* 2 pacientes declaram serem vacinadas contra Hepatite B, \*NR: Não realizado

Entre as mulheres grávidas portadoras do HIV, a co-infecção HIV/VHB foi evidenciada em apenas 5,6%, entretanto 22% apresentaram a infecção pelo VHB sob a forma de infecção passada, além disso, tivemos casos de imunidade vacinal (22,2%), mas 50% eram negativa para a infecção pelo VHB (Figura 16).

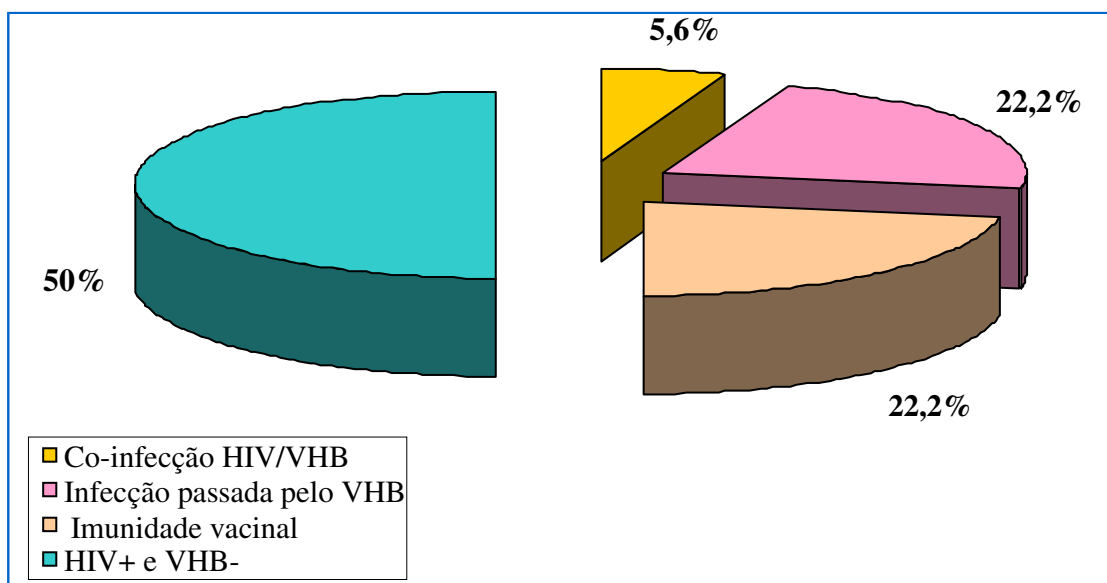


Figura 16. Distribuição da frequência de co-infecção HIV/VHB e infecção pelo VHB, em grávidas portadoras do HIV-1 no estado de Tocantins.

### 3.2.1.3 Análise sorológica dos marcadores para a infecção pelo CMV

Das 18 amostras de plasmas analisadas, observou-se que para a pesquisa de anticorpos anti-CMV IgG (ELISA), todas as amostras (100%) foram sororreativas para esse marcador, enquanto que para anticorpos anti-CMV IgM (ELISA), nenhuma das amostras (0%) foi sororreativa para esse marcador.

## 3.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

### 3.3.1 População das mulheres grávidas portadoras do HIV-1 do estado do Pará

#### 3.3.1.1 Relação entre os fatores sócio-demográficos e a infecção pelo VHB em portadoras do HIV-1

Na análise dos fatores sócio-demográficos como: renda familiar, idade e escolaridade demonstrou que nenhum desses fatores apresentava diferença estatisticamente significativa (Tabela 8).

Tabela 8- Distribuição da infecção pelo VHB de acordo com as características sócio-demográficas entre as co-infectadas HIV-1/VHB.

Variáveis	HIV-1/VHB	(+)	(%)	<i>p</i>
Renda familiar	<1 salário	1	11,1	0,42
	1-3 salário	7	77,8	0,70
	4-6 salários	1	11,1	0,48
	S/informação*	1		
Escolaridade	Até o 1º grau	5	55,6	0,72
	Até o 2º grau	4	44,4	0,73
	S/informação*	1		
Idade	Média de idade 27,7 anos			0,16

\* Não considerado para cálculo estatístico.

### 3.3.1.2 Relação entre os fatores de risco e a infecção pelo VHB em portadoras do HIV-1

Do ponto de vista estatístico, nenhum dos fatores de risco analisados apresentou diferença estatisticamente significativa (Tabela 9).

Tabela 9- Distribuição da infecção pelo VHB de acordo com os fatores de risco entre as co-infectadas HIV-1/VHB.

Variáveis		HIV-1/VHB (+) (%)		<i>p</i>
Uso de preservativo	Sim	2	22,2	0,45
	Não	7	77,8	
Transusão de sangue	Sim	0		0,57
	Não	9	100,0	
Vacina contra VHB?	Sim	3	33,3	0,72
	Não	5	55,6	
	S/informação*	2		
UDNE	Usuários	3	33,3	1,00
	Não usuários	6	66,7	
Uso de TARV?	Sim	7	77,8	0,99
	Não	2	22,2	
DST	Sim	3	33,3	0,66
	Não	6	66,7	
Abortos	Sim	2	22,2	0,70
	Não	7	77,8	
	S/informação*	6		
Sexo anal	Sim	0		1,00
	Não	9	100,0	
Parceiros de outros estados	Sim	1	11,1	1,00
	Não	5	55,6	
	S/informação*	11		
Parceiro HIV+	Sim	4	44,4	0,18
	Não	5	55,6	
Parceiro UDNE	Sim	0		1,00
	Não	9	100,0	
Parceiro UDE	Sim	0		1,00
	Não	9	100,0	

\*Não considerado para o cálculo estatístico, UDE: Usuário de drogas ilícitas endovenosa, UDNE: Usuário de drogas ilícitas não endovenosa, TARV: Terapia antiretroviral.

### 3.3.1.3 Relação entre a Contagem de Linfócitos T CD4<sup>+</sup> e T CD8<sup>+</sup> e Carga viral entre as pacientes as infectadas pelo VHB e as VHB negativas

A Tabela 10 ilustra a distribuição das contagens de linfócitos T CD4<sup>+</sup> e CD8<sup>+</sup> e carga viral plasmática entre os indivíduos infectados pelo VHB e as VHB negativas. A análise estatística realizada por meio do Teste de Mann-Whitney revelou que não houve diferença, estatisticamente significativa entre as variáveis acima analisadas.

Tabela 10 - Distribuição das contagens de linfócitos T CD4<sup>+</sup> e T CD8<sup>+</sup> e carga viral entre os indivíduos co-infectados HIV-1/VHB e as VHB negativas.

Variáveis	Infectados pelo VHB	Frequência	VHB negativas	Frequência	<i>p</i>
Linfócitos T CD4 <sup>+</sup> (Células/mm <sup>3</sup> )	122  — 372 372  — 622 622  — 872 872  — 1122	3 4 1 1	122  — 394 394  — 666 666  — 938 938  — 1210	13 11 3 1	0,38
Linfócitos T CD8 <sup>+</sup> (Células/mm <sup>3</sup> )	364  — 830 830  — 1296 1296  — 1762	5 3 1	261  — 697 697  — 1133 1133  — 1569 1569  — 2005	13 10 4 1	0,5
Carga viral (log <sub>10</sub> )	1,699  — 2,699 2,699  — 3,699 3,699  — 4,699 4,699  — 5,699	2 2 1 3	1,699  — 2,699 2,699  — 3,699 3,699  — 4,699 4,699  — 5,699	7 6 7 3	0,34

3.1.4 Associação entre a carga viral plasmática do HIV-1 e o risco de transmissão vertical do HIV-1, para o conceito das mães em tratamento no presente estudo.

Para a realização dessa associação, o tamanho amostral de crianças trabalhado foi de  $n=7$  porque apenas tivemos acesso do resultado de carga viral plasmática do HIV-1 de sete crianças.

É importante destacarmos o que o Ministério da Saúde preconiza para o diagnóstico de HIV em crianças nascidas mães portadoras do vírus, ter dois resultados de carga viral plasmática do HIV detectáveis, realização de um teste de ELISA aos dois anos de idade, caso o resultado seja positivo deve ser confirmado por imunofluorescência ou por biologia molecular PCR.

No presente estudo, para realizar essa associação foi utilizado o Intervalo de confiança da Proporção que foi de 95% (0,0075-0,58), sendo que a proporção achada foi de 14,29% (1/7), já que apenas uma criança apresentou resultado de carga viral detectável, o que sugere uma taxa de transmissão vertical de 14,29% pode-se sugerir isso, pois a carga viral é o melhor preditor para analisar a taxa de transmissão vertical (Tabela 11).

Tabela 11- Associação entre carga viral e o risco de transmissão vertical do HIV-1, para o conceito das mães em tratamento no presente estudo.

Variáveis	Mãe	Frequência	Filho	Frequência	Taxa de transmissão vertical
Carga viral ( $\log_{10}$ )	1,740  — 3,740	2 (28,57%)	1,699	6 (85,71%)	14,29%
	3,740  — 5,740	5 (71,43%)	5,699	1(14,29%)	

### 3.3.2 População das mulheres grávidas portadoras do HIV-1 do Estado de Tocantins

#### 3.3.2.1 Relação entre os fatores sócio-demográficos e a infecção pelo VHB em portadoras do HIV-1

Após a análise estatística das características sócio-demográficas tais como: renda familiar, escolaridade e idade, nenhuma das variáveis apresentou diferença estatisticamente significativa (Tabela 12).

Tabela 12- Distribuição da infecção pelo VHB de acordo com as características sócio-demográficas entre as infectadas pelo VHB.

Variáveis	HIV-1/VHB (+) (%)		<i>p</i>
Renda familiar	1-3 salário	4 80,0	1,00
	S/informação*	1	
Escolaridade	Até o 1º grau	2 40,0	0,30
	Até o 2º grau	3 60,0	
	S/informação*	2	
Idade	Média de idade 25 anos		0,33

\* Não considerado para cálculo estatístico.

#### 3.3.2.2 Relação entre os fatores de risco e a infecção pelo VHB em portadoras do HIV-1

No presente trabalho, após a realização da análise estatística dos fatores de risco, verificou-se do ponto de vista estatístico que não houve diferença estatisticamente significativa entre os fatores de risco analisados (Tabela 13).

Tabela 13- Distribuição da infecção pelo VHB de acordo com os fatores de risco entre as infectadas pelo VHB

Variáveis	HIV-1/VHB (+) (%)		<i>p</i>
Uso de preservativo	Sim	0	0,51
	Não	5 100,0	
	S/informação*	2	
Transusão de sangue	Sim	0	1,00
	Não	5	
Vacina contra VHB?	Sim	3 60,0	0,99
	Não	2 40,0	
	S/informação*	1	
UDE	Usuários	0	1,00
	Não usuários	5 100,0	
UDNE	Usuários	0	1,00
	Não usuários	5 100,0	
Uso de TARV?	Sim	4 80,0	0,62
	Não	1 20,0	
DST	Sim	0	1,00
	Não	5 100,0	
Abortos	Sim	1 20,0	0,12
	Não	4 80,0	
	S/informação*	3	
Sexo anal	Sim	1 20,0	0,29
	Não	4 80,0	
	S/informação*	1	
Parceiros de outros estados	Sim	3 60,0	1,00
	Não	2 40,0	
Parceiro HIV+	Sim	1 80,0	0,31
	Não	4 20,0	
Parceiro UDE	Sim	0	1,00
	Não	5 100,0	
Parceiro UDNE	Sim	0	1,00
	Não	5 100,0	

\*Não considerado para o cálculo estatístico, UDE: Usuário de drogas ilícitas endovenosa, UDNE: Usuário de drogas ilícitas não endovenosa, TARV: Terapia antiretroviral.



### 3.3.2.3 Relação entre a Contagem de Linfócitos T CD4<sup>+</sup> e CD8<sup>+</sup> e Carga viral entre as pacientes as infectadas pelo VHB e as VHB negativas

Na tabela 14 pode-se verificar a distribuição de linfócitos T CD4<sup>+</sup> e carga viral plasmática do HIV-1 entre as pacientes as infectadas pelo VHB e as VHB negativas e do ponto de vista estatístico não houve diferença estatisticamente significante das variáveis acima esses dois grupos.

Tabela 14- Distribuição das contagens de linfócitos T CD4<sup>+</sup> e carga viral entre os indivíduos infectados pelo VHB e as VHB negativas.

Variáveis	Infectados pelo VHB	Frequência	VHB negativas	Frequência	<i>p</i>
Linfócitos T CD4 <sup>+</sup> (Células/mm <sup>3</sup> )	258  — 814	3	274  — 474	5	0,30
	814  — 1370	2	474  — 674	6	
			674  — 874	1	
			874  — 1074	1	
Carga viral (log <sub>10</sub> )	1,699  — 3,699	3	1,699  — 2,699	4	0,23
	3,699  — 4,699	1	2,699  — 3,699	1	
			3,699  — 4,699	8	

3.3.2.4 Associação entre a carga viral plasmática do HIV-1 e o risco de transmissão vertical do HIV-1, para o conceito das mães em tratamento no presente estudo.

No presente estudo, por meio da avaliação da comparação da carga viral da mãe e do seu respectivo filho, pode-se detectar que não houve transmissão vertical, pois a maioria das mães fazia terapia antiretroviral combinada (77,78%), uma vez que a carga viral é o melhor preditor para analisar a taxa de transmissão vertical (Tabela 15).

Tabela 15- Distribuição da carga viral plasmática do HIV-1 da mãe e seu respectivo filho

Variáveis	Mãe	Frequên cia	Filho	Frequência	Taxa de transmis- são vertical
Carga viral (log <sub>10</sub> )	1,699  — 3,699 3,699  — 4,699	3 (33,33%) 6(66,67%)	1,699	9 (100%)	0%

#### 4. DISCUSSÃO

No presente estudo, a faixa etária das pacientes no Estado do Pará foi de 14 a 37 anos, com média de idade de 25,7 anos e nas pacientes do Estado do Tocantins a variação de faixa etária foi de 19 a 35 anos, com média de idade de 26,1 anos, o nosso resultado foi semelhante ao encontrado em Belo Horizonte, Minas Gerais por Romanelli *et al.*, (2006), que em 2004, avaliaram 90 gestantes infectadas pelo HIV-1 e encontraram faixa etária variando de 20 a 41 anos, com média de idade de 29,1 anos. De acordo com os dados do Ministério da Saúde do Brasil, entre 1980 e 2007 observou-se que, do total de casos de HIV-1 identificados em mulheres, 71% estão na faixa etária de 25 a 49 anos (Boletim Epidemiológico, 2007).

A análise do perfil sócio-demográfico da população de grávidas portadoras do HIV-1 no Estado do Pará mostrou predomínio de solteiras (63,8%), entretanto no Estado de Tocantins o grupo mostrou predomínio de casadas (72,2%), semelhante ao encontrado em Belo Horizonte, Minas Gerais por Romanelli *et al.*, (2006), em que 71,1% das grávidas infectadas pelo HIV-1 era casada; porém diferiu em relação ao estado civil das pacientes do estado do Pará.

No Estado do Pará, 38,3% não completaram o primeiro grau, 68,1% tinham proventos de 1 a 3 salários. No Tocantins, 55,6% não completaram o 1º grau, e 83,3% tinham renda mensal de 1 a 3 salários. Esses perfis são semelhantes aos dados de trabalho realizado em Salvador por Nunes *et al.*, (2004) em mulheres infectadas pelo HIV-1 onde o grau de instrução situa-se entre analfabeto e primeiro grau em 77,8%, e a renda mensal inferior a três salários mínimos em 84,3%, e esse perfil do nível de escolaridade também é semelhante ao encontrado por Romanelli *et al.* (2006) em Belo Horizonte, Minas Gerais, onde 64,4% das grávidas infectadas pelo HIV-1 tinham

apenas o 1º grau. Porém em trabalho feito por Souza *et al.*, (2004), em Ribeirão Preto, São Paulo, a população de portadores do HIV-1 possui um baixo percentual de solteiros, e a maioria possui o grau de escolaridade situado no nível superior.

As participantes do Estado do Pará que foram negativas para todos os marcadores sorológicos para o VHB, totalizaram 72,3%, o que foi semelhante ao encontrado na Nigéria onde 61,1% dos portadores do HIV-1 eram negativos para o VHB (Forbi *et al.*, 2007). No entanto, os nossos resultados foram acima do encontrado em portadores do HIV-1 em Belém, Pará (Monteiro *et al.*, 2004, 49%), na Amazônia Brasileira (Braga *et al.*, 2006, 48,4%), no Mato Grosso (Pereira *et al.*, 2006, 41,8%), no Rio de Janeiro (Santos *et al.*, 2003, 32%) e em São Paulo (Mendes-Corrêa *et al.*, 2000, 36,2%).

No Estado de Tocantins 50% das pacientes foram, também, negativas para os marcadores do VHB, semelhante ao encontrado em portadores do HIV-1 em Belém, Pará (Monteiro *et al.*, 2004, 49%), na Amazônia Brasileira (Braga *et al.*, 2006, 48,4%), no Mato Grosso (Pereira *et al.*, 2006, 41,8%) e em Ribeirão Preto, São Paulo (Souza *et al.*, 2004, 49,9%).

A prevalência da co-infecção HIV-1/VHB em grávidas portadoras do HIV-1 do Estado de Tocantins foi de 5,6 %, abaixo do descrito em portadores do HIV-1 em Belém (51%, Monteiro *et al.*, 2004), em Ribeirão Preto, São Paulo (40,9%, Souza *et al.*, 2004), na Amazônia Brasileira (46,4%, Braga *et al.*, 2006), no Mato Grosso (40%, Pereira *et al.*, 2006), em São Paulo (44,3%, Mendes-Corrêa *et al.*, 2000), em Campinas, São Paulo (49,6%, Pavan *et al.*, 2003), na Colômbia (38,6%, Hoyos-Orrego *et al.*, 2006) e na Grécia (67,4% Dimitrakopoulos *et al.*, 2000). O nosso resultado foi abaixo do encontrado na literatura, pois no Estado de Tocantins as pacientes possuem baixo

percentual de UDE, sem história de realização de transfusão sanguínea e também há predomínio de parceiro fixo e também se deve ao pequeno tamanho amostral trabalhado.

Na área rural do Malawi (País do Sudeste da África) Ahmed *et al.*, (1998), em 50 grávidas portadoras do HIV-1, verificou que a prevalência da infecção pelo VHB foi de 68%, valor esse acima da prevalência encontrada no nosso estudo (Pará 19,1% e Tocantins 27,8%).

No presente trabalho, a análise sorológica revelou que nas pacientes do Estado do Pará a prevalência de infecção passada pelo VHB foi de 19,1%, e nas pacientes do Estado de Tocantins foi de 22,2%, resultado abaixo do encontrado em portadores do HIV-1 na Amazônia Brasileira (40,2%, Braga *et al.*, 2006), no Rio de Janeiro (52%, Santos *et al.*, 2003), no Mato Grosso (36,3%, Pereira *et al.*, 2006), no Rio de Janeiro (50%, Sucupira *et al.*, 2006), na Colômbia (59,8%, Hoyos-Orrego *et al.*, 2006) e na Pensilvânia (41%, Lo Re *et al.*, 2006). O resultado encontrado no presente estudo abaixo do descrito na literatura, pode ser devido ao verificado nas populações de ambos os Estados, que existe baixo percentual de histórico de realização de transfusão sanguínea, baixo percentual de UDE, há predomínio de parceiro fixo e foram trabalhados com um pequeno tamanho amostral.

No Estado do Amazonas Kiesslich *et al.* (2003) verificou em 1460 gestantes (não portadoras do HIV) a prevalência do VHB foi de 38,3%, acima também da prevalência encontrada (Pará 19,1%; Tocantins 22,2%) do presente estudo.

A presença isolada do anti-HBc foi de 10,5% nas pacientes do Estado do Pará e 11,1% nas pacientes do Estado de Tocantins, uma prevalência menor do que aquela descrita em portadores do HIV-1 no Mato Grosso (27,6%, Pereira *et al.*, 2006),

no Rio de Janeiro (22,7%, Sucupira *et al.*, 2006), no Rio de Janeiro (35%, Santos *et al.*, 2003) e na Colômbia (37,1%, Hoyos-Orrego *et al.*, 2006). A reatividade isolada do anti-HBc é observada freqüentemente em indivíduos imunocomprometidos, como é o caso dos pacientes infectados pelo HIV-1. Pois o HIV pode interferir na história natural da infecção pelo VHB, e o anti-HBc isolado em portadores do HIV-1 pode ser evidência de infecção passada pelo VHB com níveis indetectáveis de anti-HBs ou também pode indicar níveis indetectáveis de HBsAg e a falta de detecção de HBsAg pode ser atribuída a diferentes fatores, tais como baixo nível de DNA do HBV ou a presença de mutações na região pré-S/S do genoma do HBV, que pode afetar a detecção do HBsAg na triagem sorológica (Santos *et al.*, 2003).

No estudo de Kiesslich *et al.* (2003) em grávidas (não portadoras do HIV) no Estado do Amazonas, a prevalência isolada do anti-HBc foi de 12,5%, semelhante ao encontrado no nosso estudo (Pará 10,5%; Tocantins 11,1%).

No presente estudo, nas pacientes no Estado do Pará verificou-se em 8,6% a presença apenas do marcador anti-HBs, no Estado do Tocantins em 22,2%, o que é indicativo de que as pacientes possuem imunidade vacinal. Porém não foi possível quantificar a taxa real de cobertura vacinal entre as grávidas portadoras do HIV-1, pois no ato da entrevista não foi solicitado as participantes o seu cartão de vacinação.

O resultado encontrado no Estado do Pará de prevalência isolada do anti-HBs de 8,6% é semelhante ao que foi encontrado na Alemanha (7%, Ockenga *et al.*, 1997), onde foi encontrada também baixa cobertura vacinal os entre portadores do HIV.

A prevalência isolada do anti-HBs de 22% encontrado no Estado de Tocantins é semelhante ao descrito por Pereira *et al.* (2004) no Mato Grosso, onde a prevalência do anti-HBs em portadores do HIV-1 foi de 18,2%.

Em grávidas (não portadoras do HIV) no Estado do Amazonas a prevalência do anti-HBs foi de 40,6% (Kiesslich *et al.*, 2003), acima do verificado em nosso estudo (Pará 8,6%; Tocantins 22,2%).

A vacinação contra hepatite B é recomendada para todos os pacientes portadores do HIV com sorologia negativa para os marcadores sorológicos do VHB para prevenir a infecção pelo VHB. Entretanto, como a vacina contra o VHB é menos eficaz em pacientes imunocomprometidos, antes de vacinar deve-se verificar a contagem de linfócitos T CD4<sup>+</sup>, e o esquema aplicado deve ser: em pacientes com CD4 > 500 céls/mm<sup>3</sup> devem receber o esquema padrão: 1mL (20µg) Intramuscular (IM), aos 0, 1 e 6 meses. Aqueles com CD4 entre 200 e 500 céls/mm<sup>3</sup> devem receber 1mL (20µg) IM, aos 0, 1, 6 e 12 meses. Pacientes com CD4 < 200 céls/mm<sup>3</sup> devem tratar primeiro o HIV e assim que a imunidade for restaurada, iniciar a imunização (Rockstroh, 2006).

No presente estudo, tanto a análise do Estado do Pará quanto de Tocantins, do ponto de vista estatístico, não houve diferença estatisticamente significante entre os fatores sócios demográficos tais como: idade, escolaridade, renda familiar e os fatores de risco tais como: uso de preservativo, transfusão de sangue, vacina contra VHB, UDNE, UDE, uso de TARV, história de DST, histórico de abortos, prática sexo anal, a existência de parceiros de outros estados, parceiro HIV, parceiro UDNE, parceiro UDE, para a aquisição da infecção pelo VHB. Estes resultados são similares aos encontrado por Zago *et al.* (2007) no Espírito Santo, onde não foi encontrada diferença significante entre os fatores de risco para a aquisição da infecção

pelo VHB, em portadores do HIV como o número de parceiros, o uso de preservativo, a transfusão sanguínea e a história de DST.

Diferindo do encontrado no presente estudo, Hoyos-Orrago *et al.* (2006), na Colômbia, a co-infecção HIV-1/VHB foi associada estatisticamente ao comportamento sexual de alto risco (história de DST e tipo de relação sexual). No Mato Grosso, segundo Pereira *et al.* (2006) os fatores que mostram associação independente com a exposição do VHB em portadores do HIV foram, idade, tatuagem e mais de 10 parceiros sexuais por toda a vida (associação estatisticamente significativa). Dimitrakopoulos *et al.*, (2000), mostraram na Grécia a prevalência dos marcadores do VHB em portadores do HIV foi estatisticamente significativa em usuários de drogas ilícitas endovenosa e em grupos de transfundidos.

No nosso estudo a contagem de linfócitos T CD4<sup>+</sup> e T CD8<sup>+</sup> entre as pacientes infectadas pelo VHB e as VHB negativas tanto do estado do Pará quanto de Tocantins, não mostraram diferença estatisticamente significativa, semelhante ao encontrado no Espírito Santo (Zago *et al.*, 2007), na Grécia (Dimitrakopoulos *et al.*, 2000) e na Austrália (Lincoln *et al.*, 2003). Diferentemente do verificado na Alemanha (Ockenga *et al.*, 1997) e no EuroSIDA (Konopnicki *et al.*, 2005), em que descrevem que nos co-infectados HIV/VHB houve uma redução na contagem dos linfócitos T CD4<sup>+</sup>.

Na comparação das contagens de carga viral plasmática do HIV-1 entre as pacientes infectadas pelo VHB e entre as VHB negativas tanto do Estado do Pará quanto de Tocantins, o presente trabalho não encontrou diferença significativa, do ponto de vista estatístico, semelhante ao encontrado no Espírito Santo (Zago *et al.*, 2007) e na Austrália (Lincoln *et al.*, 2003). Por outro lado no EuroSIDA (Konopnicki *et al.*, 2005),



a carga viral do HIV foi maior nos co-infectados HIV-1/VHB, porém não foi estatisticamente significativa.

No Brasil, o perfil epidemiológico da infecção pelo HTLV varia entre as regiões geográficas (Galvão-Castro *et al.*, 1994a). Vários estudos de prevalência da infecção pelo HTLV em diferentes regiões geográficas do mundo têm sido realizados em diversos subgrupos tais como: doadores de sangue, usuários de drogas injetáveis, pacientes com várias desordens neurológicas e grávidas (Vrieling & Reesink, 2004).

A prevalência de anticorpos anti-HTLV-1/2 foi de 0% tanto nas pacientes do Estado do Pará quanto no Estado de Tocantins, ou seja, nenhuma amostra foi reativa para a infecção pelo HTLV. O nosso resultado encontrado diferiu do proposto em portadores do HIV-1 na cidade de Belém, Pará (7,4%, Vallinoto *et al.*, 1998), (3,5%, Laurentino *et al.*, 2005), em Santos (Etzet *et al.*, 2001, 13,3%), e em Londrina, Paraná (Morimoto *et al.*, 2005, 5,7%), em que a co-infecção HIV/HTLV foi considerada alta, já que essa população de portadores do HIV-1 é considerada de alto risco para adquirir a infecção pelo HTLV.

No presente estudo o nosso resultado de prevalência da infecção pelo HTLV foi abaixo do descrito em grávidas (não portadoras do HIV) no Reino Unido (Ades *et al.*, 2000, 0,053%), na Espanha (Machuca *et al.*, 2000, 0,064%), em Londres (Donati *et al.*, 2000, 0,39%), em Moçambique (Melo *et al.*, 2000, 0,76%), em Botucatu/SP (Olbrich-Neto & Meira, 2004, 0,21%), no Mato Grosso do Sul (Figueiró-Filho *et al.*, 2007, 0,1%), em Salvador, Bahia (Santos *et al.*, 1995, 0,88%) e em Salvador, Bahia (Bittencourt *et al.*, 2001, 0,87%), sendo que esses locais são considerados não endêmicos para a infecção pelo HTLV. O nosso resultado também foi abaixo do encontrado em grávidas (não portadoras do HIV) na Martinica (Mansuy *et*

*al.*, 1999, 1,93%), na Guiana Francesa (Tortevoye *et al.*, 2005, 3,44%) e em Gana (Armah *et al.*, 2006, 2,5%), sendo que esses locais são endêmicos para a infecção pelo HTLV.

No entanto, é importante destacar que no presente estudo a população de grávidas portadoras do HIV do Estado do Pará não há usuárias de drogas endovenosas, existe baixo percentual de histórico de realização de transfusão sangüínea e há predomínio de parceiro fixo. No estado de Tocantins as pacientes possuem baixo percentual de UDE, sem história de realização de transfusão sangüínea e também há predomínio de parceiro fixo e em ambos os estados foram trabalhados com um pequeno tamanho amostral. Vale ressaltar que no Brasil, a co-infecção HIV-1/HTLV está associada com os fatores de risco que incluem transfusão sangüínea anteriores, uso de drogas intravenosas e contato sexual com múltiplos parceiros (Brites *et al.*, 1997; Vallinoto *et al.*, 1998).

A prevalência da infecção pelo CMV, indicada pela presença de anticorpos no soro, varia em indivíduos infectados pelo HIV de acordo com o comportamento de risco (Shepp *et al.*, 1996).

A prevalência dos marcadores para a infecção para o CMV, tanto nas pacientes do Estado do Pará quanto nas pacientes de Tocantins, foi de 100% para anti-CMV IgG, semelhante ao encontrado por Stover *et al.*, 2003 (94,6%) em uma população de mulheres portadoras do HIV nos EUA Shepp *et al.*, (1996) detectaram nos EUA a prevalência de 81,6% para anti-CMV IgG em pacientes portadores do HIV.

O nosso resultado de 100% de prevalência de anticorpos anti-CMV IgG nas pacientes de ambos os estados, revelou uma alta prevalência, que foi semelhante ao encontrado em estudos de prevalência de anticorpos anti-CMV IgG em grávidas (não

portadoras do HIV) em Ribeirão Preto, São Paulo (Yamamoto *et al.*, 1999, 95%), em São Paulo (Machado *et al.*, 1991, 92,7%) , em Salvador (Bittencourt *et al.*, 2001, 84%), em Mato Grosso do Sul (Figueiró-Filho *et al.*, 2007, 82%), nos EUA (Fowler *et al.*, 2003, 82,5%), na África (Rodier *et al.*, 1995, 97,2%) e na área rural do Egito (El-Nawawy *et al.*, 1996, 96%).

O nosso resultado foi acima do encontrado na França por Grangeot-Keros *et al.*, 1998, em que apenas 43,5% mulheres grávidas (não portadoras do HIV) possuíam anticorpos anti-CMV IgG.

A prevalência de anticorpos anti-CMV IgM tanto nas pacientes do Estado do Pará quanto nas pacientes de Tocantins, revelou que nenhuma das pacientes apresentou anticorpos anti-CMV IgM, contrariando o proposto em estudos de prevalência de anticorpos anti-CMV IgM em grávidas(não portadoras do HIV), na França (Grangeot-Keros *et al.*, 1998 ,1,5%), na África (Rodier *et al.*, 1995, 2,9%), e no estado de Mato Grosso do Sul (Figueiró-Filho *et al.*, 2007, 0,05%).

Mesmo o CMV sendo um vírus cosmopolita, estudos ainda descrevem populações susceptíveis a infecção pelo CMV, como no encontrado em grávidas (não portadoras do HIV) na França (Grangeot-Keros *et al.*, 1998, 55%), em Mato Grosso do Sul (Figueiró-Filho *et al.*, 2007, 17,9%) e nos EUA (Fowler *et al.*, 2003, 17,5%).

É importante ressaltar que o grupo populacional do presente estudo foi composto por uma população com baixo nível sócio econômico, isso pode ter favorecido o contato inicial logo na infância com o CMV, pois o mesmo é um vírus cosmopolita e possui várias vias de disseminação (Yamamoto *et al.*, 1999).

Em relação à verificação do risco de transmissão vertical do HIV-1, da mãe para o concepto verificou-se que no Estado de Tocantins, provavelmente não houve

transmissão vertical do HIV-1, pois a maioria das mães (77,78%) fazia o esquema de terapia antiretroviral tripla, isso colabora para que a criança não seja infectada pelo HIV-1 na gestação e no parto. Esses dados corroboram os resultados do estudo feito em São Paulo por Gianvecchio & Goldberg, (2005) em que foram avaliados 47 pares mãe HIV-1/filho, no período de 1998 a 2000, onde não houve registro de transmissão vertical. Porém nesse estudo, 78,7% das grávidas infectadas pelo HIV utilizavam somente o AZT. Em outro estudo feito em Ribeirão Preto, São Paulo por El Beitune *et al.*, (2005), em que foram avaliados 55 pares mãe HIV-1 positivo/filho, no período de 2001 a 2003 também não encontraram nenhum caso de transmissão vertical.

Em relação à verificação do risco de transmissão vertical do HIV-1, da mãe para o conceito verificou-se que no Estado do Pará, foi de 14,29% (1/7) a maioria das mães (85,71%) fazia terapia antiretroviral com apenas o medicamento zidovudina. O nosso resultado pouco diferiu de dados encontrado em algumas regiões do Brasil como em estudos realizados na cidade de Santos por Nishimoto *et al.*, (2005) em que a taxa de transmissão vertical do HIV-1 foi de 9,72% (14/144) com Intervalo de Confiança de 95% (0,030-0,163), no Rio Grande do Sul, Martínez *et al.*, (2006) encontrou uma taxa de transmissão vertical do HIV-1 de 11,8% (12/102).

O nosso resultado do risco de transmissão vertical do HIV-1, da mãe para o conceito, no Estado do Pará de 14,29%, foi acima de taxa de transmissão vertical do HIV-1 descrita em algumas regiões do Brasil, como em São Paulo (Senise *et al.*, 2006, 0,49% (2/404)), em Mato Grosso do Sul (Fabro *et al.*, 2005, 2,5% (2/79)), em Minas Gerais (Melo *et al.*, 2005, 3,8% (6/158)), no Rio de Janeiro (Calvet *et al.*, 2007, 2,4% (13/539)), e em um estudo feito por Vasconcelos & Hamann, 2005 para avaliar coeficiente de transmissão vertical do HIV das regiões Sudeste, Nordeste, Sul e Centro-

Oeste de 1996 a 2003, e o coeficiente total foi 5,58% (43/771). Porém o nosso resultado de taxa de transmissão foi abaixo, do descrito em Goiás por Turchi *et al.*, (2007) em que a taxa de transmissão vertical do HIV-1 foi 27,8% (70/276) com Intervalo de Confiança de 95% (22,3%-33,7%).

O nosso resultado do risco de transmissão vertical do HIV-1, da mãe para o conceito, no Estado do Pará de 14,29% (1/7), foi abaixo de taxa de transmissão vertical do HIV-1 descrita em algumas regiões do Mundo, como na Tanzânia (Tápia *et al.*, 2003; 26% (8/31)), em Ruanda (Tranchat *et al.*, 1999, 46,2% (18/39)), nos EUA (Garcia *et al.*, 1999, 20,6% (114/552)), em Porto Rico (Kamara *et al.*, 2005, 26,7% (12/45)), no Zimbábue (Katzenstein *et al.*, 1999, 27% (67/251)) e no Zimbábue (Zijenah *et al.*, 2004, 30,7%). No entanto, o nosso resultado foi acima do descrito nos EUA por Magder *et al.*, 2005, em que a taxa total foi de 9% (166/1797).

Faz-se necessário a realização de mais estudos epidemiológicos de avaliação de risco de transmissão vertical do HIV-1, principalmente de mães em tratamento para seus conceitos, na Região Norte, que ainda é pouco conhecida.

Faz-se necessário a realização de mais estudos epidemiológicos na população de mulheres grávidas portadoras do HIV-1 na Região Norte uma vez que a prevalência da infecção por agentes virais, como o HTLV e o VHB ainda são pouco conhecidos nessa população específica de grávidas.

## 5. CONCLUSÕES

1) Apenas no Estado de Tocantins verificamos que houve apenas uma grávida (5,6%) co-infectada HIV-1/VHB, resultado abaixo do descrito na literatura em portadores do HIV-1 algumas regiões do Brasil e do Mundo.

2) A prevalência da infecção pelo VHB em grávidas portadoras do HIV-1 do Estado do Pará (19,1%) e do Estado do Tocantins (27,8%) foi abaixo do descrito em trabalhos da literatura realizados em portadores do HIV-1.

3) A infecção pelo VHB em grávidas portadoras do HIV-1 de ambos os estados não foi associada estatisticamente com os fatores sócio-demográficos e nem com os fatores de risco analisados.

4) Na contagem de linfócitos T CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> e carga viral plasmática do HIV-1, não foi encontrada diferença estatisticamente significante entre as grávidas mono-infectadas e as infectadas pelo VHB de pacientes de ambos os estados.

5) Verificou-se um grande número de grávidas portadoras do HIV-1 de ambos os estados ainda suscetíveis à infecção pelo VHB, o que sugere que estas populações devem ser vacinadas contra este vírus.

6) Não houve ocorrência de nenhuma amostra de soro positiva para a infecção pelo HTLV nas grávidas portadoras do HIV-1 de ambos os estados.

7) Não houve ocorrência de nenhuma amostra de soro positiva para a infecção aguda pelo CMV nas grávidas portadoras do HIV-1 de ambos os estados.

8) A provável taxa de transmissão vertical do HIV-1 para crianças nascidas de mães em tratamento, no Estado do Pará foi de 14,29% (1/7), pouco diferiu do registrado na literatura em algumas regiões do Brasil.

9) No Estado de Tocantins, provavelmente não houve transmissão vertical do HIV-1, para as crianças analisadas no presente estudo, semelhante ao descrito na literatura em algumas regiões do Brasil.

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- ADES, A.E., PARKER, S., WALKER, J., EDGINTON, M., TAYLOR, G.P., WEBER, J.N. Human T cell leukaemia/lymphoma virus infection in pregnant women in the United Kingdom: population study. **BMJ**, **320**:1497–1501, 2000.
- AIDS BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO**. Ministério da Saúde do Brasil. Programa Nacional DST/AIDS Nº 6: 1-25.,1996.
- AIDS BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO**. Ministério da Saúde do Brasil. Programa Nacional DST/AIDS XV: issue 2, 2001.
- AIDS BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO**. Ministério da Saúde do Brasil - Aids e DST. Ano III - nº 1 - 01ª - 26ª de 2007 -Semanas Epidemiológicas, 2007.
- AHMED, S.D., CUEVAS, L.E., BRABIN, B.J., KAZEMBE,P., BROADHEAD, R., VERHOEFF, F.H., HART, C.A. Seroprevalence of Hepatitis B and C and HIV in Malawian Pregnant Women. **Journal of Infection**, **37**: 248-251, 1998.
- ALTER, M.J. Epidemiology of hepatitis B in Europe and worldwide. **Journal of Hepatology**, **39**: S64–S69, 2003.
- ALTER, M.J. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. **Journal of Hepatology**, **44**: S6–S9, 2006.
- ARMAH, H.B., NARTER-OLAGA,E.G., ADJEI, A.A., ASOMANING, K., GYASI, R.K., ETTEY, Y. Seroprevalence of human T-cell lymphotropic virus type I among pregnant women in Accra, Ghana. **Journal of Medical Microbiology**, **55**: 765–770, 2006.
- AZEVEDO, P.F., SOUZA, A.S.R., NETO, C.N., LIMA, M.M.S., CARDOSO, A.S., PORTO, A.M.F. Citomegalovirose congênita: relato de caso. **Revista Brasileira Ginecologia e Obstetrícia**, **27(12)**: 750-758, 2005.



- AYRES, M., AYRES JR, M., AYRES, D.L., SANTOS, A.S.S. **Bioestat 5.0: aplicações estatísticas nas áreas das ciências biológicas e médicas**. Belém: Sociedade Civil Mamirauá; Brasília CNPq, 2007.
- BARRÉ-SINOUSSE, F., CHERMANN, J. C., REY, F., NUGEYRE, M. T., CHAMARET, S., GRUEST, J., DAUGUET, C., AXLER-BLIN, C., VÉZINET-BRUN, F., ROUZIQUX, C., ROZENBAUM, W., MONTAGNIER, L. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). **Science**, **220**: 868-871, 1983.
- BELLEI, N.C.J., GRANATO, C.F.H., TOMIYAMA, H., CASTELO, A., FERREIRA JR, O. HTLV infection in a group of prostitutes and their male sexual clients in Brazil: seroprevalence and risk factors. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, **90**: 122-125, 1996.
- BENSABATH, F., LEÃO, R.N.Q. Epidemiologia na Amazônia Brasileira. In Focaccia R. Tratado das Hepatites Virais. São Paulo: Atheneu; 2003. p. 11-26.
- BITTENCOURT, A.L. Vertical transmission of HTLV-I/II: A review. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**: 245-251, 1998.
- BITTENCOURT, A. L., DOURADO, I., FILHO, P.B., SANTOS, M., VALADÃO, E., ALCANTARA, L.C.JR., GALVÃO-CASTRO, B. Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1 Infection Among Pregnant Women in Northeastern Brazil. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, **26**: 490-494, 2001.
- BIGLIONE, M., GESSAIN, A., QUIRUELAS, S., FAY, O., TABORDA, M.A., FERNANDEZ, E. Endemic HTLV-II infection among Tobas and Matacos Amerindians from North Argentina. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, **6**: 631-633, 1993.

- BISSINGER, A. L., SINGZER, C., KAISERLING, E., JAHN, G. Human cytomegalovirus as a direct pathogen: correlation of multiorgan involvement and cell distribution with clinical and pathological findings in a case of congenital inclusion disease. **Journal of Medical Virology**, **67**: 200–206, 2002.
- BLATTNER, W.A., SAXINGER, C., RIEDEL, D., HULL, B., TAYLOR, G., CLEGHORN, F., GALLO, R., BLUMBERG, B., BARTHOLOMEW, C. A study of HTLV-I and its associated risk factors in Trinidad and Tobago. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, **3**: 1102 – 1108, 1990.
- BLUMBERG, B.S. Australia antigen and the biology of hepatitis B. **Science**, **197**: 17–25, 1995.
- BOYLE, K. A., PIETROPAOLO, R. L., COMPTON, T. Engagement of the cellular receptor for glycoprotein B of human cytomegalovirus activates the interferon-responsive pathway. **Molecular and cellular biology**, **19**: 3607–3613, 1999.
- BOWEN, E.F., GRIFFITHS, P.D., DAVEY, C.C., EMERY, V.C., JOHNSON, M.A. Lessons from the natural history of cytomegalovirus. **AIDS**, **10(1)**: S37-S41, 1996.
- BRAGA, W.S.M., CASTILHO, M.C., SANTOS, I.C.V., MOURA, M.A.S., SEGURADO, A.C. Low prevalence of hepatitis B virus, hepatitis D virus and hepatitis C virus among patients with human immunodeficiency virus or acquired immunodeficiency syndrome in the Brazilian Amazon basin. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, **39(6)**:519-522, 2006.
- BRITES, C., HARRINGTON, JR., W., PEDROSO, C., NETTO, E.M., BADARÓ, R. Epidemiological characteristics of HTLV-I and II coinfection in Brazilian subjects infected by HIV-1. **The Brazilian journal of infectious diseases**, **1**: 42-47, 1997.

BRITES, C., PEDROSO, C., NETTO, E., HARRINGTON, JR.W., GALVÃO-CASTRO, B., COUTO-FERNANDEZ, J.C., PEDRAL-SAMPAIO, D., MORGADO, M., TEIXEIRA, R., BADARÓ, R. Co-infection by HTLV-I/II is associated with increased viral load in PBMC of HIV-1 infected patients in Bahia, Brazil. **The Brazilian journal of infectious diseases**, **2**: 70-77, 1998.

BROWNE, E. P., WING, B., COLEMAN, D., SHENK, T. Altered cellular mRNA levels in human cytomegalovirus infected fibroblasts: viral block to the accumulation of antiviral mRNAs. **Journal of Virology**, **75**: 12319–12330, 2001.

BROWN, H.L., ABERNATHY, M.P. Cytomegalovirus infection. **Seminars in Perinatology**, **22**: 260-266, 1998.

BRABIN, B., BEECHING, N.J., BUNN, J.E.G., COOPER, C., GARDNER, K., HART, C.A. Hepatitis B prevalence among Somali households in Liverpool. **Archives of disease in childhood**, **86**: 67–68, 2002.

BUKRINSKY, M.I., SHAROVA, N., DEMPSEY, M.P., STANWICK, T.L., BUKRINSKAYA, A.G., HAGGERTY, S., STEVENSON, M. Active nuclear import of human immunodeficiency virus type 1 preintegration complexes. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, **89**: 6580-6584, 1992.

BULTERYS M, LANDESMAN S, BURNS D, RUBINSTEIN A, GOEDERT J.J. Sexual behaviour and injecting drug use during pregnancy and vertical transmission of HIV-1. **AIDS**, **15**: 76-82, 1997.

BUSCH M., LEE, L.L., SATTEN G.A., HENRARD, D.R., FARZADEGAN, H., NELSON, K.E., READ, S., DODD, R.Y., PETERSEN, L.R. Time course of detection of viral and serologic markers preceding human immunodeficiency virus

- type 1 seroconversion: implications for screening of blood and tissue donors. **Transfusion**, **35**: 91-97, 1995.
- BUSCH, M.P., KLEINMAN, S.H., NEMO, G.J. Current and emerging infectious risks of blood transfusions. **Journal of the American Medical Association**, **289**: 959-963, 2003.
- CACERES, C.F., VAN GRIENSVEN, G.J. Male homosexual transmission of HIV-1. **AIDS**, **8**: 1051-1061, 1997.
- CALVET, G.A., JOÃO, E.C., NIELSEN-SAINES, K., CUNHA, C.B., MENEZES, J.A., D'IPPOLITO, M.M., CRUZ, M.L.S., MARTINS, E.B., SILVA, S.M.S., MEDEIROS, A.F., MATOS, H.J. Trends in a Cohort of HIV-infected Pregnant Women in Rio de Janeiro, 1996-2004. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, **10(3)**: 323-337, 2007.
- CARRON, B.M.C., THYAGARAJAN, S.P. HIV and hepatotropic viruses: interactions and treatment. **Indian journal of medical microbiology**, **16(1)**: 4-11, 1998.
- CARTIER, L., ARAYA, F., CASTILLO, J.L., ZANINOVIC, V., HAYAMI, M., MIURA, T., IMAI, J., SONODA, S., SHIRAKI, H., MIYAMOTO, K. Southernmost carriers of HTLV-I/II in the world. **Japanese journal of cancer research (Gann)**, **84**: 1-3, 1993.
- CASSEB, J.S.R., CATERINO-DE ARAÚJO, A., HONG, M.A., SALOMÃO, M., GALLO, D., HENDRY, R.M., DUARTE, A.J.S. Prevalence of HTLV-I and HTLV-II infections among HIV-1-infected asymptomatic individuals in São Paulo, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, **39**: 213-215, 1997.

- CASTRO-COSTA, C. M., VALE, O. C., GOUBAU, P., DESMYTER, J., CARTON, H. HTLV-I and tropical spastic paraparesis in Fortaleza (Northeastern Brazil). **Journal of Tropical Geogr Neurology**, **1**: 45-48, 1991.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Kaposi's sarcoma and *Pneumocystis* pneumonia among homosexual men—New York City and California. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, **30**: 305-308, 1981.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Hepatitis B virus: a comprehensive strategy for eliminanting transmission in the United States through universal childhood vaccination (ACIP) Management. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, **40**: (n°RR-13) 1-25, 1991.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION AND THE USPHS WORKING GROUP: Guidelines for counseling persons infected with human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) and type II (HTLV-II). **Annals of internal medicine**, **118**: 448-454, 1993.
- CHAN, D.C., KIM, P.S. HIV entry and its inhibition. **Cell**, **93**: 681- 684, 1998.
- COFFIN, J. M., *Retroviridae: The viruses and Their Replication*. **Fundamental Virology**: 763-843, 1996 .
- CONNOR, E.M., SPERLING, R.S., GELBER, R., KISELEV, P., SCOTT, G., O'SULLIVAN, M.J., VANDYKE, R., BEY, M., SHEARER, W., JACOBSON, R.L., JIMENEZ, E., O'NEILL, E., BAZIN, B., DELFRAISSY, J.F., CULNANE, M., COOMBS, R., ELKINS, M., MOYE, J., STRATTON, P., BALSLEY, J. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. **New England Journal Medicine**, **331**: 1173-1180, 1994.

- CONNOLLY, J.H., MCCLELLAND, W.M., O'NEILL, H.J., CROWLEY, D.  
Hepatitis B virus infection in Northern Ireland 1970–1987. **The Ulster medical journal**, **58**: 72–82, 1989.
- CONSTANTINE, N. Serologic tests for the retroviruses: approaching a decade of evolution. **AIDS**, **7**: 1-13, 1993.
- CORTES, E., DETELS, R., ABOULAFIA, D., LI, X.L., MOUDGIL, T., ALAM, M., BONECKER, C., GONZAGA, A., OYAFUSO, L., TONDO, M., BOITE, C., HAMMERSHLAK, N., CAPITANI, C., SLAMON, D.J., HO, D.D . HIV-1, HIV-2 and HTLV-I infection in high-risk groups in Brazil. **New England Journal of Medicine**, **320**: 953-958, 1989.
- CORNELISSEN, M., KAMPINGA, G., ZORGDRAGER, F., GOUDSMIT, J. Human immunodeficiency virus type 1 subtypes defined by env show high frequency of recombinant gag genes. **Journal of Virology**, **70**: 8209-8212, 1996.
- COMPTON, T., NOWLIN, D. M., COOPER, N. R. Initiation of human cytomegalovirus infection requires initial interaction with cell surface heparan sulfate. **Virology**, **193**: 834– 841, 1993.
- COUTO, J.C.F., RODRIGUES, M.V., MELO, G.E.B.A., MENEZES, G.A., LEITE, J.M. Citomegalovírus e gestação: um antigo problema sem novas soluções. **Femina**, **31(6)**: 509-516, 2003.
- DELGADO, E., THOMSON, M.M., VILLAHERMOSA, M.L., SIERRA, M., OCAMPO, A., MIRALLES, C., RODRÍGUEZ-PÉREZ, R., DIZ-AREN, J., OJEA-DE CASTRO, R., LOSADA, E., CUEVAS, M.T., VÁZQUEZ-DE PARGA, E., CARMONA, R., PÉREZ-ALVAREZ, L., MEDRANO, L., CUEVAS, L., TABOADA, J.A., NÁJERA, R. Identification by analysis of near full-length

- sequences, of a newly characterized HIV-1 BG intersubtype circulating recombinant form in Galicia, Spain, exhibiting a pseudotype-like virion structure. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, **29**: 536–43, 2002.
- DENIS, F., ADJIDE, C.C., ROGEZ, S., DELPEYROUX, C., ROGEZ, J.P., WEINBRECK, P. Seroprevalence of HBV, HCV and HDV hepatitis markers in 500 patients infected with the human immunodeficiency virus. **Pathologie Biologie**, **45**:701–708, 1997.
- DEVINCENZI, I. A longitudinal study of human immunodeficiency virus transmission by heterosexual partners. **New England Journal Medicine**, **331**:341-346, 1994.
- DIMITRAKOPOULOS, A., TAKOU, A., HAIDA, A., MOLANGELI, S., GIALERAKI, A., KORDOSSIS, T. The Prevalence of Hepatitis B and C in HIV-positive Greek Patients: Relationship to Survival of Deceased AIDS Patients. **Journal of Infection**, **40**: 127–131, 2000.
- DONATI, M., SEYEDZADEH, H., LEUNG, T., BLOTT, M., ZUCKERMAN, M. Prevalence of antibody to human T cell leukaemia/lymphoma virus in women attending antenatal clinic in southeast London: retrospective study. **BMJ**, **320**: 92–93, 2000.
- DOURADO, I., ANDRADE, T., GALVÃO-CASTRO, B. HTLV-I in Northeast Brazil: differences for male and female injecting drugusers. **Journal of acquired immune deficiency syndromes and human retrovirology**, **19**: 426-429, 1998.
- DOURADO, I., ANDRADE, T., CARPENTER, C. L., GALVÃO-CASTRO, B. Risk factors for human T-cell lymphotropic virus type I among injecting drug users in

- Northeast Brazil: Possibly greater efficiency of male to female transmission. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, **94**: 13-18, 1999.
- DOURADO, I., ALCANTARA, JR. L. C., BARRETO, M. L., TEIXEIRA, M. G., GALVÃO-CASTRO, B. HTLV-I in the general population of Salvador, Brazil: a city with African ethnic and sociodemographic characteristics. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome**, **34**: 527-531, 2003.
- DOURADO, I., VERAS, M.A., BARREIRA, D., DE BRITO, A.M. AIDS epidemic trends after the introduction of antiretroviral therapy in Brazil. **Revista de Saúde Pública**, **40**: 9-17, 2006.
- DRAGIC, T., LITWIN, V., ALLAWAY, G.P., MARTIN, S.R., HUANG, Y., NAGASHIMA, K.A., CAYANAN, C., MADDON, P.J., KOUP, R.A., MOORE, J.P., PAXTON, W.A. HIV-1 entry into CD4 $\beta$  cells is mediated by the chemokine receptor CC-CKR-5. **Nature**, **381**: 673-677, 1996.
- DREW, W.L. Cytomegalovirus infection in patients with AIDS. **Clinical Infectious Diseases**, **14**: 608-615, 1992.
- DUARTE, G., MUSSI-PINHATA, M.M., MARTINEZ, R., LEMOS, C., FIGUEIREDO, E.M.L., QUINTANA, S. Frequency of pregnant women with HbsAg in a Brazilian community. **Pan American Journal Public Health**, **1**: 35-40, 1997.
- ESTEVES, A., PARREIRA, R., VENENNO, T., FRANCO, M., PIEDADE, J., GERMANO DE SOUSA, J., CANAS-FERREIRA, W.F. Molecular epidemiology of HIV type 1 infection in Portugal: high prevalence of non-B subtypes. **AIDS Research Human Retroviruses**, **18**: 313-325, 2002.



- EL-NAWAWY, A., SOLIMAN, A.T., EL AZZOUNI, O., EL-SAYED, A., KARIM, M.A., DEMIAN, S., EL SAYED, M. Maternal and Neonatal Prevalence of Toxoplasma and Cytomegalovirus (CMV) Antibodies and Hepatitis-B Antigens in an Egyptian Rural Area. **Journal of Tropical Pediatrics**, **42**: 154-157, 1996.
- EL BEITUNE, P., DUARTE, G., MACHADO, A.A., QUINTANA, S.M., FIGUEIRÓ-FILHO, E.A., ABDUCH, R. Effect of Antiretroviral Drugs on Maternal CD4 Lymphocyte Counts, HIV-1 RNA Levels, and Anthropometric Parameters of their Neonates. **Clinics**, **60(3)**: 207-212, 2005.
- ETZEL, A., SHIBATA, G.Y., ROZMAN, M., JORGE, M.L.S.G., DAMAS, C.D., SEGURADO, A.A.C. HTLV-1 and HTLV-2 Infections in HIV-Infected Individuals From Santos, Brazil: Seroprevalence and Risk Factors. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, **26**:185–190, 2001.
- FABBRO, M.M.F.J., CUNHA, R.V., PANIAGO, A.M.M.M., LINDENBERG, A.S.C., FREITAS, G.M.B., NOGUEIRA, S.A. Prospective Study on the Prevention of Vertical Transmission of HIV in Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brazil, From 1996 to 2001. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, **9(1)**: 20-27, 2005.
- FEIGENBAUM, F., FANG, C., SANDLER, S.G. Human T-lymphotropic virus type II in Panamanian Guaymi Indians. **Transfusion**, **34**: 158-161, 1994.
- FERREIRA JUNIOR, O.C., PLANELLES, V., ROSENBLATT, J.D. Human T-cell leukemia viruses: epidemiology, biology, and pathogenesis. **Blood Reviews**, **11**: 91-104, 1997.
- FERREIRA JUNIOR, O.C, VAZ, R.S., CARVALHO, M.B., GUERRA, C., FABRON, A.L, ROSEMBLIT, J., HAMERSCHLAK, N. Human T lymphotropic

- virus type I and type II infections and correlation with risk factors in blood donors from São Paulo, Brazil. **Transfusion**, **35**: 258-263, 1995.
- FERREIRA, M.S. Diagnosis and treatment of hepatitis B. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, **33(4)**: 389-400, 2000.
- FERREIRA, C.T., DA SILVEIRA, T.R. Hepatites virais: aspectos da epidemiologia e da prevenção. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, **7(4)**: 474-487, 2004.
- FIGUEIRÓ-FILHO, E.A., SENEFFONTE, F.R.A., LOPES, A.E.A., MORAIS, O.O., SOUZA JR, V.G., MAIA, T.L., DUARTE, G. Frequency of HIV-1, rubella, syphilis, toxoplasmosis, cytomegalovirus, simple herpes virus, hepatitis B, hepatitis C, Chagas' disease and HTLV I/II infection in pregnant women of State of Mato Grosso do Sul. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, **40(2)**: 181-187, 2007.
- FISCHL, M.A., DICKINSON, G.M., SCOTT, G.B., KLIMAS, N., FLETCHER, M.A., PARKS W. Evaluation of heterosexual partners, children, and household contacts of adults with AIDS. **Journal of the American Medical Association**, **257**: 640-644, 1987.
- FISKER, N., PEDERSEN, C., LANGE, M., NGUYEN, N.T.T., NGUYEN, K.T.T., GEORGSSEN, J., et al. Molecular epidemiology of hepatitis B virus infections in Denmark. **Journal of clinical virology**, **31**: 46-52, 2004.
- FORTUNATO, E. A., SPECTOR, D. H. Regulation of human cytomegalovirus gene expression. **Advances in virus research**, **54**: 61-128, 1999.
- FOWLER, K.B., STAGNO, S., PASS, R.F., BRITT, W.J., BOLL, T.J., ALFORD, C.A. The outcome of congenital cytomegalovirus infection in relation to maternal antibody status. **New England Journal of Medicine**, **326**: 663-667, 1992.

- FOWLER, K.B., STAGNO, S., PASS, R.F. Maternal Immunity and Prevention of Congenital Cytomegalovirus Infection. **Journal of the American Medical Association**, **289(8)**: 1008-1011, 2003.
- FREED, E.O. HIV-1 Gag proteins: Diverse Functions in the Virus Life Cycle. **Virology**, **251**: 1-15, 1998.
- FUKUSHIMA, Y., TAKAHASHI, H., HALL, W., NAKASONE, T., NAKATA, S., SONG, P., DINH, D.D., HIEN, B., NGUYEN, X.Q., NGOC, T.T. Extraordinary high rate of HTLV type II seropositivity in intravenous drug abusers in South Vietnam. **AIDS research and human retroviruses**, **11**: 637-644, 1995.
- GABBAI, A.A., BORDIN, J.O., VIEIRA FILHO, J.P.B, KURODA, A., OLIVEIRA, A.S., CRUZ, M.V., RIBEIRO, A.A., DELANEY, S.R., HENRARD, D.R, ROSARIO, J. Selectivity of human T-lymphotropic virus type-1 (HTLV-I) and HTLV-II infection among different populations in Brazil. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, **49**: 664-671, 1993.
- GALLANT, J.E., MOORE, R.D., RICHMAN, D.D., KERULY, J., CHAISSON, R.E., The incidence and the natural history of the Cytomegalovirus in the patients with illness advanced human being of the treated virus of immunodeficiency with Zidovudine. **Journal of Infectious Diseases**, **166**: 1223- 1227, 1992.
- GALLO, R.C., KALYANARAMAN, V.S., SARNGADHARAN, M.G., SLISKI, A., VONDERHEID, E.C., MAEDA, M., NAKAO, Y., YAMADA, K., ITO, Y., GUTENSOHN, N., MURPHY, S., BUNN, P.A. JR, CATOVSKY, D., GREAVES, M.F., BLAYNEY, D.W., BLATTNER, W., JARRETT, W.F., ZUR, H.H., SELIGMANN, M., BROUET, J.C., HAYNES, B.F., JEGASOTHY, B.V., JAFFE, E., COSSMAN, J., BRODER, S., FISHER, R.I., GOLDE, D.W., ROBERT-

- GUROFF, M. Association of the human type C retrovirus with a subset of adult T-cell cancers. **Cancer research**, **43**: 3892 – 3899 , 1983.
- GALLO, R. C., SALAHUDDIN, S. Z., POPOVIC, M., SHEARER, G. M., KAPLAN, M., HAYNES, B. F., PALKER, T. J., REDFIELD, R., OLESKE, J., SAFAI, B., WHITE, G., FOSTER, P. & MARKHAM, P. D. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. **Science**, **224**: 500-503, 1984.
- GALVÃO-CASTRO, B., PROIETTI, F., RODRIGUES, L., FRANCO, F., SANTANA, A., LOURES, L. HTLV-I/II differential geographic distribution in Brazil. **Ten th International Conference on AIDS**, Yokohama, Japan, 1994a.
- GALVÃO-CASTRO, B. Investigação laboratorial da infec o pelo HTLV-I/II e frequência da co-infec o com o HIV. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, **27**: 472-477, 1994b.
- GARCIA, P.M., KALISH, L.A., PITT, J., MINKOFF, H., QUINN, T.C., BURCHETT, S.K., KORNEGAY, J., JACKSON, B., MOYE, J., HANSON, C., ZORILLA, C., LEW, J.F. Maternal Levels of Plasma Human Immunodeficiency Virus Type 1 RNA and The Risk of Perinatal Transmission. **The New England Journal of Medicine**, **341(6)**: 394-402, 1999.
- GAYTANT, M.A., GALAMA, J.M., SEMMEKROT, B.A., MELCHERS, W.J., SPORKEN, J.M., OOSTERBAAN, H.P, VAN DOP, P.A., HUISMAN, A., MERKUS, H.M., STEEGERS, E.A. The incidence of congenital cytomegalovirus infections in the Netherlands. **Journal of Medical Virology**, **76(1)**: 71-75, 2005.

- GAYTANT, M.A., STEEGERS, E.A., SEMMEKROT, B.A., MERKUS, H.M., GALAMA, J.M. Congenital cytomegalovirus infections: review of the epidemiology and outcome. **Obstetrical & gynecological survey**, **57**: 245–256, 2002.
- GARGOURI, J., ELLEUCH, H., KARRAY, H., REKIK, H., HAMMAMI, A. Prevalence of anti-CMV antibodies in blood donors in the Sfax region (value in blood transfusion) [French]. **La Tunisie médicale**, **78**: 512–7, 2000.
- GERBERDING, J.L. Occupational Exposure to HIV in Health Care Settings. **New England Journal of Medicine**, **348**: 826-833, 2003.
- GESSAIN, A., BARIN, F., VERNANT, J.C., GOUT, O., MAURS, L., CALENDER, A., DE THÉ, G. Antibodies to human T lymphotropic virus type-I in patients with tropical spastic paraparesis. **Lancet**, **2**: 407–10, 1985.
- GIANVECCHIO, R.P., GOLDBERG, T.B.L. Protective and risk factors related to vertical transmission of the HIV-1. **Caderno de Saúde Pública**, **21(2)**: 581-588, 2005.
- GOLDSTEIN, S.T., ALTER, M.J., WILLIAMS, I.T., MOYER, L.A., JUDSON, F.N., MOTTRAM, K., FLEENOR, M., RYDER, P.L., MARGOLIS, H.S. Incidence and risk factors for acute hepatitis B in the United States, 1982–1998: implications for vaccination programs. **The Journal of infectious diseases**, **185**: 713–719, 2002.
- GRANGEOT-KEROS, L., SIMON, B., AUDIBERT, F., VIAL, M. Should We Routinely Screen for Cytomegalovirus Antibody during Pregnancy? **Intervirolgy**, **41**: 158–162, 1998.
- GREENWALD, J.L., BURSTEIN, G.R., PINCUS, J., BRANSON, B. A rapid review of rapid HIV antibody tests. **Current infectious disease reports**, **8**: 125–31, 2006.

- GRECO, P., VIMERCATI, A., FIORE, JR., KARDASHI, A., LOTESORIERE, V., LOVERRO, G., MILILLO, F., SELVAGGI, L. Maternal viral and gestational risk factors in vertical transmission of HIV-1 infection. **Minerva Ginecologica**, **50**: 449-454, 1998.
- GRETCH, D. R., KARI, B., RASMUSSEN, L., GEHRZ, R. C., STINSKI, M. F. Identification and characterization of three distinct families of glycoprotein complexes in the envelopes of human cytomegalovirus. **Journal of Virology**, **62**: 875– 881, 1988.
- GRIFFITHS, P.D., BABBONIAN, C., RUTTER, D., PECKHAM, C. Congenital and maternal cytomegalovirus infections in a London population. **British journal of obstetrics and gynaecology**, **98**:135– 40, 1991.
- GRIFFITHS, P. D. Cytomegalovirus. In A. J. Zuckerman, J. E. Banatvala, & J. R. Pattison (Eds.), **Principles and Practice of Clinical Virology**, 2000 p. 79– 116.
- GUINAN, M.E., HARDY, A., Epidemiology of AIDS in women in the United States. **Journal of the American Medical Association**, **257**: 2039-2042, 1987.
- HAGAY, Z.J., BIRAN, G., ORNOY, A., REECE, E.A. Congenital cytomegalovirus infection: a long-standing problem still seeking a solution. **American journal of obstetrics and gynecology**, **174**: 241–245, 1996.
- HAHNE, S., RAMSAY, M., BALOGUN, K., EDMUNDS, W.J., MORTIMER, P. Incidence and routes of transmission of hepatitis B virus in England and Wales, 1995–2000: implications for immunisation policy. **Journal of clinical virology**, **29**: 211–220, 2004.
- HALL, W. W.; KAPLAN, M. H.; SALAHUDDIN, S. Z.; OYAIZU, N.; GURGO, C.; CORONESI, M.; NAGASHIMA, K. & GALLO, R. Concomitant infections with

- human T-cell leukemia viruses (HTLVs) and human immunodeficiency virus (HIV): Identification of HTLV-II infection in intravenous drug abuse (IVDAs). In: **Human Retrovirology** (W. A. Blattner, ed.), pp. 115-127, New York: Raven Press, 1990.
- HALL, W. W., KUBO, T., IJICHI, S., TAKAHASHI, H., ZHU, S. W. Human T-cell leukemia virus type II (HTLV-II): Emergence of an important newly recognized pathogen. **Seminars in Virology**, **5**:165-178, 1994.
- HALL, W. W.; ISHAK, R.; ZHU, S. W.; NOVOA, P.; EIRAKU, N.; TAKAHASHI, H.; FERREIRA, M. C.; AZEVEDO, V. N.; ISHAK, M. O. G.; 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**, **13**(Sup. 1): S204-S214, 1996.
- HAMMER, S.M., SQUIRES, K.E., HUGHES, M.D., GRIMES, J.M., DEMETER, L.M., CURRIER, J.S., ERON, J.J. JR., FEINBERG, J.E., BALFOUR, H.H.JR., DEYTON, L.R., CHODAKEWITZ, J.A., FISCHL, M.A. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. **AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team New England Journal of Medicine**, **11**:725-733, 1997.
- HANSHAW, J.B. Cytomegalovirus infections. **Pediatrics in review**, **16**: 43-49, 1995.
- HARRISON, L.H., QUINN, T.C., SCHECHTER, M. Human T cell lymphotropic virus type I does not increase human immunodeficiency virus viral load in vivo. **The Journal of infectious diseases**, **175**: 438-440, 1997.

- HAYES, R., WEISS, H. Epidemiology. Understanding HIV epidemic trends in Africa. **Science**, **311**: 620–21, 2006.
- HENEINE, W., KAPLAN, J., GRACIA, F., LAI, R., ROBERTS, B., LEVINE, P. H., REEVES, W. C. HTLV-II endemicity among Guaymi Indians in Panama. **New England Journal of Medicine**, **324**: 565, 1991.
- HERSHOW, R.C., RIESTER, K.A., LEW, J., QUINN, T.C., MOFENSON, L.M., DAVENNY, K., LANDESMAN, S., COTTON, D., HANSON, I.C., HILLYER, G.V., TANG, H.B., THOMAS, D.L. Increased vertical transmission of human immunodeficiency virus from hepatitis C virus-co infected mothers. Women and Infants Transmission Study. **Journal of Infectious Diseases**, **176**: 414-420, 1997.
- HINO, S., KATAMINE, S., MIYATA, H., TSUJI, Y., YAMABE, T., MIYAMOTO, T. Primary prevention of HTLV-I in Japan. **Leukemia**, **3**: 57–59, 1997.
- HINUMA, Y., NAGATA, K., HANAOKA, M., NAKAI, M., MATSUMOTO, T., KINOSHITA, K.I., SHIRAKAWA, S., MIYOSHI, I. Adult T-cell leukemia: antigen in an adult T-cell leukemia cell line and detection of antibodies to the antigen in human sera. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, **78**: 6476 – 6478, 1981.
- HISADA, M., OKAYAMA, A., SHIOIRI, S., SPIEGELMAN, D.L., STUVER, S.O., MUELLER, N.E. Risk factors for adult T-cell leukemia among carriers of human T-lymphotropic virus type I. **Blood**, **92**: 3557-3561, 1998.
- HJELLE, B. Human T-cell leukemia/lymphoma viruses. **Archives of Pathology Laboratory Medicine**, **115**: 440-450, 1991.
- HOELSCHER, M., KIM, B., MABOKO, L., MHALU, F., VON SONNENBURG, F., BIRX, D.L, MCCUTCHAN, F.E. The UNAIDS Network for HIV Isolation and



- Characterization. High proportion of unrelated HIV-1 intersubtype recombinants in the Mbeya region of southwest Tanzania. **AIDS**, **15**:1461–1470, 2001.
- HO, D. D., NEUMANN, A. U., PERELSON, A. S., CHEN, W., LEONARD, J. M. & MARKOWITZ, M. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. **Nature**, **373**: 123-126, 1995.
- HOZ, R.E.D.L., STEPHENS, G., SHERLOCK, C. Diagnosis and treatment approaches to CMV infections in adult patients. **Journal of Clinical Virology**, **25**: S1-S12, 2002.
- HOYOS-ORREGO, A., MASSARO-CEBALLOS, M., OSPINA-OSPINA, M., GÓMEZ-BUILES, C., ARROYAVE, N.V., TOBÓN-PEREIRA, J., JARAMILLO-HURTADO, J., RUGELES-LÓPEZ, MT. Serological Markers And Risk Factors For Hepatitis B And C Viruses In Patients Infected With Human Immunodeficiency Virus. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, **48(6)**: 321-326, 2006.
- HUY, T.T.T., ABE, K. Molecular epidemiology of hepatitis B and C virus infections in Asia. **Pediatrics International**, **46**: 223–230, 2004.
- ICTV (**I**nternational **C**ommittee on **T**axonomy of **V**iruses). Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ICTVdb/index.htm>. Acessado em 26/02/2007.
- INCIARDI, J.A., WILLIAMS, M.L. Editor's introduction the global epidemiology of HIV and AIDS. **AIDS care**, **17 (suppl 1)**:S1-S8, 2005.
- ISEL, C., WESTHOF, E., MASSIRE, C., GRICE, S F.J.L.E., EHRESMANN, B., EHRESMANN, C., MARQUET, R. Structural basis for the specificity of the initiation of HIV-1 reverse transcription. **The European Molecular Biology Organization Journal**, **18(4)**: 1038–1048, 1999.

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-IIa in blood donors in an urban area of the Amazon Region of Brazil (Belém, Pará). **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, **31**: 193-197, 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.; MONKE, C.; ALEXANDER, S. & HALL, W. W. Identification of human T-cell lymphotropic virus type IIa infection in the Kayapo, an indigenous population of Brazil. **AIDS Research and Human Retroviruses**, **11**: 813-821, 1995.

JACOBSON, M.A., MILLS, J. Serious cytomegalovirus disease in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): clinical findings, diagnosis and treatment. **Annals of Internal Medicine**, **108**: 585-594, 1998.

JANINI, L. M., PIENIAZEK, D., PERALTA, J. M., SCHECHTER, M., TANURI, A., VICENTE, A.C., DELA TORRE, N., PIENIAZEK, N.J., LUO, C.C., KALISH, M.L., SCHOCHETMAN, G., RAYFIELD, M.A. Identification of single and dual infections with distinct subtypes of human immunodeficiency virus type 1 by using restriction fragment polymorphism analysis. **Virus Genes**, **13**: 69-81, 1996.

JANSSENS, W., BUVE, A., AND NKENGASONG, J. N. The puzzle of HIV-1 subtypes in Africa. **AIDS**, **11**: 705-712, 1997.

JANSSON, M., ORLANDI, P., SCARLATTI, G., MOSCHESE, V., ROMITI, M.L., CANCRINI, C., MANCIA, L., LIVADIOTTI, S., CASTELLI-GATTINARA, G., ROSSI, P., HALAPI, E. Role of immunity in maternal-infant HIV-1 transmission. **Acta Paediatrica**, **421**: 39-45, 1997.

- JASSAL, S.R., POHLER, R.G., BRIGHTY, D.W. Human T-cell leukemia virus type 1 receptor expression among syncytium-resistant cell lines revealed by a novel surface glycoprotein-immunoadhesin. **Journal of Virology**, **75**: 8317–8328, 2001.
- KAHL, M., SIEGEL-AXEL, D., STENGLIN, S., JAHN, G., SINZGER, C. Efficient lytic infection of human arterial endothelial cells by human cytomegalovirus strains. **Journal of Virology**, **74**: 7628– 7635, 2000.
- KALYANARAMAN, V. S., SARNGADHARAN, M. G., ROBERT-GUROFF, M., MIYOSHI, I., BLAYNEY, D., GOLDE, 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**, **218**: 571-573, 1982.
- KAMARA, P., MELENDEZ-GUERRERO, L., ARROYO, M., WEISS, H., JOLLY, P. Maternal plasma viral load and neutralizing/enhancing antibodies in vertical transmission of HIV: A non-randomized prospective study. **Virology Journal**, **2**: 1-10, 2005.
- KASLOW, R.A., CARRINGTON, M., APPLE, R., PARK, L., MUNOZ, A., SAAH, A.J., GOEDERT, J.J., WINKLER, C., O'BRIEN, S.J., RINALDO, C., DETELS, R., BLATTNER, W., PHAIR, J., ERLICH, H., MANN, D.L Influence of combinations of human major histocompatibility complex genes on the course of HIV-1 infection. **Nature Medicine**, **2**: 405-411, 1996.
- KATZENSTEIN, D.A., MBIZVO, M., ZIJENAH, L., GITTENS, T., MUNJOMA, M., HILL, D., MADZIME, S., MALDONADO, Y. Serum Level of Maternal Human Immunodeficiency Virus (HIV) RNA, Infant Mortality, and Vertical Transmission of HIV in Zimbabwe. **The Journal of Infectious Diseases**, **179**: 1382–1387, 1999.

- KELLERMAN, S.E., HANSON, D.L., MCNAGHTEN, A.D., FLEMING, P.L. Prevalence of chronic hepatitis B and incidence of acute hepatitis B infection in human immunodeficiency virus-infected subjects. **The Journal of infectious diseases**, **188**: 571–577, 2003.
- KIDD-LJUNGGREN, K., MIYAKAWA, Y., KIDD, A.H. Genetic variability in hepatitis B viruses. **Journal of General Virology**, **83**: 1267–1280, 2002.
- KIESSLICH, D., FRAJI, N.A., CRISPIM, M.A., PEREIRA, F.R., MARTINHO, AC., CAMPELLO, S.C., ALMEIDA, T.A., VÁSQUEZ, L.S. Prevalence of serologic and molecular markers of hepatitis B virus infection among pregnant women in Amazonas State, Brazil. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, **12(3)**: 155 – 164, 2003.
- KHARE, M. M. Infectious disease in pregnancy. **Current Obstetrics & Gynaecology**, **15**: 149-156, 2005.
- KHOURI, M.E., DUARTE, L.S., RIBEIRO, R.B., SILVA, L.F.F., CAMARGO, L.M.A., SANTOS, V.A., BURATTINI, M.N., CORBETT, C.E.P. Seroprevalence of Hepatitis B Virus and Hepatitis C Virus in Monte Negro in The Brazilian Western Amazon Region. **Clinics**, **60(1)**: 29-36, 2005.
- KONDO, K., KANESHIMA, H., MOCARSKI, E. S. Human cytomegalovirus latent infection of granulocyte-macrophage progenitors. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, **91**: 11879–11883, 1994.
- KONOPNICKI, D., MOCROFT, A., DE WIT, S., ANTUNES, F., LEDERGERBER, B., KATLAMA, C., ZILMER, K., VELLA, S., KIRK, O., LUNDGREN, J.D. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active

- antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort. **AIDS**, **19**: 593–601, 2005.
- KUIKEN, C., FOLEY, B., HAHN, B., MARX, P., MCCUTCHAN, F., MELLORS, J., WOLINSKY, S., KORBER, B. **HIV Sequence Compendium 2001**. Theoretical Biology and Biophysics Group, Los Alamos National Laboratory.
- LANDOLFO, S., GARIGLIO, M., GRIBAUDO, G., LEMBO, D. The human cytomegalovirus. **Pharmacology & Therapeutics**, **98**: 269– 297, 2003.
- LAURENTINO, R.V., LOPES, I.G.L., AZEVEDO, V.N., MACHADO, L.F.A., MOREIRA, M.R.C., LOBATO, L., ISHAK, M.O.G., ISHAK, R., VALLINOTO, A.C.R. Molecular characterization of human T-cell lymphotropic virus coinfecting human immunodeficiency virus 1 infected patients in the Amazon region of Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, **100(4)**: 371-376, 2005.
- LAZZARIN, A., SARACCO, A., MUSICCO, M., NICOLOSI, A. Man-to-woman sexual transmission of the human immunodeficiency virus: risk factors related to sexual behavior, man's infectiousness, and woman's susceptibility. **Archives of internal medicine**, **151**:2411-2416, 1991.
- LAZZAROTTO, T., GABRIELLI, L., LANARI, M., GUERRA, B., BELLUCCI, T., SASSI, M., LANDINI, M.P. Congenital cytomegalovirus infection: recent advances in the diagnosis of maternal infection. **Human immunology**, **65(5)**: 410-415, 2004.
- LEGNIZAMON, G., REECE, E.A. Is serologic screening of all pregnant women for cytomegalovirus warranted? **Contemp Obstet Gynecol**, **42**: 49-62, 1997.
- LEE, H., SWANSON, P., SHORTY, V.S., ZACK, J.A., ROSENBLATT, J.D., CHEN, I.S.Y. High rate of HTLV-II infection in seropositive IV drug abusers from New Orleans. **Science**, **244**: 471-475, 1989.

- LEMOS, L.M.D., GURGEL, R.Q., FABBRO, A. M.L.D. Prevalência da infecção por HIV em parturientes de maternidades vinculadas ao SUS. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, **27 (1)**: 32-36, 2005.
- LEVINE, P.H., JACOBSON, S., ELLIOTT, R., CAVALLERO, A., COLCLOUGH, G., DORRY, C., STEPHENSON, C., KNIGGE, R.M., DRUMMOND, J., NISHIMURA, M. HTLV-II infection in Florida Indians. **AIDS research and human retroviruses**, **9**: 123-127, 1993.
- LEVY, J. A., HOFFMANN, A. D., KRAMER, S. M., LANDIS, J. A., SHIMABUKURO, J. M., OSHIRO, L. S. Recovery of AIDS-associated retroviruses from patients with AIDS or AIDS-related conditions and from clinically healthy individuals. **Journal of Infectious Diseases**, **152**:734-738, 1984.
- LEWIS, P.F, EMERMAN, M. Passage through mitoses is requires for oncoretroviruses but not for the human immunodeficiency virus, **Journal of Virology**, **68**: 510-516, 1994.
- LIN, H.H., HSU, H.Y., LEE, T.Y., HSIEH, R.P., CHEN, P.J., CHEN, D.S. Age-specific prevalence of hepatitis B surface and e antigenemia in pregnant women in Taiwan. Asia-Oceania **Journal of Obstetric and Gynaecology**, **20**: 141-145, 1994.
- LINCOLN, D., PETOUMENOS, K., DORE, G.J. HIV/HBV and HIV/HCV coinfection, and outcomes following highly active antiretroviral therapy. **HIV Medicine**, **4**: 241-249, 2003
- LLEWELYN, M.B. The molecular and cellular biology of the human immunodeficiency virus. **Current Obstetrics & Gynaecology**, **4**: 184-188, 1994.

- LOPES, I. G. L. **Caracterização sorológica e Molecular da Infecção pelo Vírus Linfotrófico de Células T Humanas (HTLV) em comunidades indígenas da Amazônia Brasileira.** Trabalho de Conclusão de Curso (Curso de Bacharel em Biomedicina), Universidade Federal do Pará, Belém, 2005. 32f.
- LO RE, V., FRANK, I., GROSS, R., DOCKTER, J., LINNEN, J.M., GIACHETTI, C., TEBAS, P., STERN, J., SYNNESTVEDT, M., LOCALIO, A.R., KOSTMAN, J.R., STROM, B.L. Prevalence, Risk Factors, and Outcomes for Occult Hepatitis B Virus Infection Among HIV-Infected Patients. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, **44(3)**: 315–320, 2007.
- LU, S.N., LIU, J.H., WANG, J.H., LU, C.C. Secular trends of HBeAg prevalence among HBsAg-positive delivery mothers in a hepatitis B endemic area. **Journal of Tropical Pediatrics**, **46**: 121–123, 2000.
- MACHADO, C.M., FINK, M.C.D.S., VILAS BOAS, L.S., SUMITA, L.M., WEINBERG, A., SHIGUEMATSU, K., SOUZA, I.C., CASANOVA, L.D., PANNUTI, C.S. Infecção perinatal pelo Citomegalovírus em Hospital Público do município de São Paulo: estudo prospectivo. **Revista do Instituto de medicina tropical de São Paulo**, **33(2)**: 159-166, 1991.
- MACHADO, L.F.A. **Epidemiologia molecular do vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1) nas cidades de Belém (Pará) e Macapá (Amapá), Brasil.** Tese de doutorado. Belém, Pará, Universidade Federal do Pará, 2004. 182p.
- MACHUCA, A., TUSET, C., SORIANO, V., CABALLER, E., AGUILERA, A., LEJARAZU, R.O AND THE HTLV SPANISH STUDY GROUP. Prevalence of HTLV infection in pregnant women in Spain. **Sexually transmitted infections**, **76**: 366-370, 2000.

- MADOR, N., PANET, A., HONIGMAN, A. Translation of gag, pro and pol gene product of human T-cell leukemia virus type II. **Journal of Virology**, **63**: 2400-2404, 1989.
- MAGDER, L.S., MOFENSON, L., PAUL, M.E., ZORRILLA, C.D., BLATTNER, W.A., TUOMALA, R.E., LARUSSA, P., LANDESMAN, S., RICH, K.C. Risk Factors for In Utero and Intrapartum Transmission of HIV. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, **38**: 87-95, 2005.
- 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**, **166**: 100-107, 1992.
- MANAVI, K. A review on infection with human immunodeficiency virus. **Best practice & Research clinical obstetrics and Gynaecology**, **20**: 923-940, 2006.
- MANEL, N., KIM, F.J., KINET, S., TAYLOR, N., SITBON, M., BATTINI, J.L. The ubiquitous glucose transporter GLUT-1 is a receptor for HTLV. **Cell**, **115**: 449-459, 2003.
- MANNS, A., HISADA, M., GRENADE, L.L. Human T-lymphotropic virus type I infection. **Lancet**, **353**: 1951-1958, 1999.
- MANSUY, J.M., SCHLEGEL, L., VILLENEUVE, L., MENGELLE, C., MAGNAVAL, J.F. Seroprevalence of retroviral infections among pregnant women in Martinique (French West Indies). **The American journal of tropical medicine and hygiene** , **61**: 598-599, 1999.
- MASUR, H., MICHELIS, M.A., GREENE, J.B., ONORATO, I., STOUWE, R.A., HOLZMAN, R.S., WORMSER, G., BRETTMAN, L., LANGE, M., MURRAY,



- H.W., CUNNINGHAM-RUNDLES, S. An outbreak of community acquired *Pneumocystis carinii* pneumonia: initial manifestation of cellular immune dysfunction. **New England Journal of Medicine**, **305**: 1431-1438,1981.
- MARTÍNEZ, A.M.B., HORA, V.P., SANTOS, A.L., MENDOZA-SASSI,R., GROLL, A.V., SOARES, E.A.J.M., D'ÁVILA, N., SILVEIRA, J., LEAL, R.G., FURG, H., TANURI, A., SOARES, M.A. Determinants of HIV-1 Mother-to-Child transmission in Southern Brazil. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, **78(1)**: 113-121, 2006.
- MCCUTCHAN, F. E., SALMINEN, M. O., CARR, J. K., AND BURKE, D. S. HIV-1 genetic diversity. **AIDS**, **10 (3)**: S13- S20, 1996
- MELLORS, J. W., C. R. RINALDO, JR., P. GUPTA, R. M. WHITE, J. A. TODD, KINGSLEY, L.A. Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. **Science**, **272**: 1167–1170, 1996.
- MELO, J., BEBY-DEFAUX, A., FARIA, C., GUIRAUD, G., FOLGOSA, E., BARRETO, A., AGIUS, G. HIV and HTLV Prevalences Among Women Seen for Sexually Transmitted Diseases or Pregnancy Follow-Up in Maputo, Mozambique. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, **23**: 203–207, 2000.
- MELO, V.H., AGUIAR, R.A.L.P., LOBATO, A.C.L., CAVALLO, I.K.D., KAKEHASI, F.M., ROMANELLI, R.M.C., PINTO, J.A. Maternal and perinatal results in ten years of obstetrical care to human immunodeficiency virus-infected women. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, **27(11)**: 683-690, 2005.
- MENDES-CORRÊA, M.C.J., BARONE, A.A., CAVALHEIRO, N.D.P., TENGAN, F.M., GUASTINI, C. Prevalence Of Hepatitis B And C In The Sera Of Patients

- With Hiv Infection In São Paulo, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, **42 (2)**: 81-85, 2000.
- MILLER, W. J., MCCULLOUGH, J., BALFOUR, H. H., HAAKE, R. J., RAMSAY, N. K., GOLDMAN, A., BOWMAN, R., KERSEY, J. Prevention of cytomegalovirus infection following bone marrow transplantation: a randomized trial of blood product screening. **Bone Marrow Transplant**, **7**: 227–234, 1991.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE - Programa Nacional de Hepatites Virais. Avaliação da Assistência as Hepatites Virais no Brasil. Brasília: 1-61, 2002.
- MIURA, T., FUKUNAGA, T., IGARASHI, T., YAMASHITA, M., IDO, E., FUNAHASHI, S., ISHIDA, T., WASHIO, K., UEDA, S., HASHIMOTO, K., YOSHIDA, M., OSAME, M., SINGHAL, B., ZANINOVIC, V., CARTIER, L., SONODA, S., TAJIMA, K., INA, Y., GOJOBORI, T., HAYAMI, M. Phylogenetic subtypes of human T-lymphotropic virus type I and their relations to anthropological background. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, **91**: 1124-1127, 1994.
- MOCARSKI, E. S., COURCELLE, C. T. Cytomegalovirus and their replication. In D. Knipe, & P. Howley (Eds.), **Fields Virology**, 2001 pp. 2629– 2673. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins.
- MOCHIZUKI, M., WATANABE, T., YAMAGUCHI, K., TAKATSUKI, K., YOSHIMURA, K., SHIRAO, M., NAKASHIMA, S., MORI, S., ARAKI, S., MIYATA, N. HTLV-I uveitis: a distinct clinical entity caused by HTLV-I. **Japanese journal of cancer research (Gann)**, **83**: 236 –239, 1992.
- MONTEIRO, M.R.C.C., NASCIMENTO, M.M.P., PASSOS, A.D.C., FIGUEIREDO, J.F.C. Seroepidemiological survey of hepatitis B virus among HIV/AIDS patients in

- Belém, Pará-Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** **37(suplemento 2):** 27-32, 2004.
- MORGADO, M. G., SABINO, E. C., SHPAER, E. G., BONGERTZ, V., BRIGIDO, L., GUIMARAES, M.D., CASTILHO, E.A., GALVÃO-CASTRO, B., MULLINS, J.I., HENDRY, R.M. V3 region polymorphism in HIV-1 from Brazil: Prevalence of subtype B strains divergent from North American/European prototype and detection of subtype F. **AIDS Research and Human Retroviruses**, **10:** 569-576, 1994.
- MORGADO, M.G., BARCELLOS, C., PINA, M.F., BASTOS, F.I. Human Immunodeficiency Virus/ Acquired Immunodeficiency Syndrome and Tropical Diseases: a Brazilian Perspective. **Memórias Instituto Oswaldo Cruz**, **95:** 145-151, 2000.
- MORIMOTO, H.K., CATERINO-DE-ARAUJO, A., MORIMOTO, REICHE, E.M.V., UEDA, L.T., MATSUO, T., STEGMANN, J.W., REICHE, F.V. Seroprevalence and Risk Factors for Human T Cell Lymphotropic Virus Type 1 and 2 Infection in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients Attending AIDS Referral Center Health Units in Londrina and Other Communities in Paraná, Brazil. **AIDS Research and Human Retroviruses**, **21(4):** 256-262, 2005.
- MUELLER, N., OKAYAMA, A., STUVER, S., TACHIBANA, N. Findings from the Miyazaki cohort study. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology**, **13 (S1):** S2–S7, 1996.
- 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**, **133**: 1114 – 1124, 1991.
- MUSSI-PINHATA, M.M., YAMAMOTO, A.J. Infecções congênicas e perinatais. **Jornal de Pediatria**, **75 (1)**:S15-S30, 1999.
- MYLONAKIS, E., PALIOU, M., LALLY, M, FLANIGAN, T.P, RICH, J.D. Laboratory testing for infection with the human immunodeficiency virus: established and novel approaches. **The American journal of medicine**, **109**: 568-576, 2000.
- NÁJERA, I., RICHMAN, D.D., OLIVARES, I., ROJAS, J.M., PEINADO, M.A., PERUCHO, M., NÁJERA, R., LÓPEZ-GALÍNDEZ, C. Natural occurrence of drug resistance mutations in the reverse transcriptase of human immunodeficiency virus type 1 isolates. **AIDS Research and Human Retroviruses**, **10**: 1479–85, 1994.
- NÁJERA, I., HOLGUÍN, A., QUIÑONES-MATEU, M.E., MUÑOZ-FERNÁNDEZ, M.A., NÁJERA, R., LÓPEZ-GALÍNDEZ, C., DOMINGO, E. Pol gene quasispecies of human immunodeficiency virus: mutations associated with drug resistance in virus from patients undergoing no drug therapy. **Journal of Virology**, **69**: 23–31,1995.
- NEWELL M.L. Mechanisms and timing of mother to-child transmission of HIV-1. **AIDS**, **12**: 831-837, 1998.
- NICHOLS, W.G., BOECKH, M. Recent advances in the therapy and prevention of CMV infections. **Journal of Clinical Virology**, **16**: 25-40, 2000.
- NISOLE, N., SAIB., A. Early steps of retrovirus replicative cycle. **Retrovirology**, **1**: 1-20, 2004.

- NISHIMOTO, T.M.I., NETO, J.E., ROZMAN, M.A. Transmissão Materno -Infantil do Vírus da imunodeficiência humana: Avaliação de Medidas de Controle no Município de Santos. **Revista da Associação Medicina Brasileira**, **51(1)**: 54-60, 2005.
- NUNES, C.L.X., GONÇALVES, L.A., SILVA, P.T., BINA, J.C. Clinical-epidemiological characteristics of a group of HIV/AIDS infected women in Salvador-Bahia. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, **37(6)**: 436-440, 2004.
- OCKENGA, J., TILLMANN, H.L., TRAUTWEIN, C., STALL, M., MANNS, M.P., SCHMIDT, R.E. Hepatitis B and C in HIV infected patients: Prevalence and prognostic value. **Journal of Hepatology**, **27**: 18-24, 1997.
- OHSHIMA, K., OHGAMI, A., MATSUOKA, M., ETOH, K., UTSUNOMIYA, A., MAKINO, T., ISHIGURO, M., SUZUMIYA, J., KIKUCHI, M. Random integration of HTLV-1 provirus: increasing chromosomal instability. **Cancer letters**, **132**: 203–212, 1998.
- OKOCHI, K., SATO, H., HINUMA, Y. A retrospective study on transmission of adult T-cell leukemia virus by blood transfusion: Seroconversion in recipients. **Vox sanguinis**, **46**: 245-253, 1994.
- OLBRICH-NETO, J., MEIRA, D.A. Soroprevalência de vírus linfotrópico de células T humanas, vírus da imunodeficiência humana, sífilis e toxoplasmose em gestantes de Botucatu-São Paulo- Brasil. Fatores de risco para vírus linfotrópico de células T humanas. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, **37**: 28-32, 2004.

- ORNOY, A., DIAV-CITRIN, O. Fetal effects of primary and secondary cytomegalovirus infection in pregnancy. **Reproductive Toxicology**, **21**: 399–409, 2006.
- 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**: 1031 – 1032, 1986.
- OSMANOV, S., PATTOU, C., WALKER, N., SCHWARDLANDER, B., ESPARZA, J. WHO-UNAIDS Network for HIV Isolation and Characterization. Estimated global distribution and regional spread of HIV-1 genetic subtypes in the year 2000. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, **29**: 184–190, 2002.
- PADIAN, N.S., Heterosexual transmission of acquired immunodeficiency syndrome: International perspectives and national perspectives. **Reviews of infectious diseases**, **9**: 947-960, 1987.
- PASS, R. F. Cytomegalovirus. In D. Knipe, & P. Howley (Eds.), **Fields Virology**, 2001. p. 2675–2705. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins.
- PANNUTI, C.S., VILAS-BOAS, L.S., ANGELO, M.J., CARVALHO, R.P., SEGRE, C.M. Congenital cytomegalovirus infection. Occurrence in two socioeconomically distinct populations of a developing country. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, **27(2)**:105-107, 1985.
- PEETERS, M. **Recombinant HIV sequences: their role in the global epidemic.** 2000 In: Human retroviruses and AIDS: a compilation and analysis of nucleic acid and amino acid Sequences. Kuiken CL, Foley B, Hahn B, et al, eds. Theoretical Biology and Biophysics Group, Los Alamos National Laboratory, Los Alamos, NM.

- PERELSON, A. S., NEUMANN, A. U., MARKOWITZ, M., LEONARD, J. M. & HO, D. D. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. **Science**, **271**, 1582-1586, 1996.
- PERFEL, P., HIRCHTICK, R., PHAIR, J. Risk of developing cytomegalovirus retinitis in persons infected with the human immunodeficiency virus. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, **5**: 1069-1074, 1992.
- PEREIRA, R.A.R.A., MUSSI, A.D.H., SILVA, V.C.A., SOUTO, F.J.D. Hepatitis B Virus infection in HIV- positive population in Brazil: results of a survey in the state of Mato Grosso and a comparative analysis with other regions of Brazil. **BioMed Central Infectious Diseases**, **6(34)**: 1-7, 2006.
- PITT, J., BRAMBILLA, D., REICHELDERFER, P., LANDAY, A., MCINTOSH, K., BURNS, D., HILLYER, G.V., MENDEZ, H., FOWLER, M.G. Maternal immunologic and virologic risk factors for infant human immunodeficiency virus type 1 infection: findings from the Women and Infants Transmission Study. **Journal of Infectious Diseases**, **175**: 567-575, 1997.
- PIERSON, T.C., DOMS, R.W. HIV-1 entry inhibitors: New targets, novel therapies. **Immunology Letters**, **85**:113-118, 2003.
- PLACHTER, B., SINZGER, C., JAHN, G. Cell types involved in replication and distribution of human cytomegalovirus. **Advances in virus research**, **46**: 195– 261, 1996.
- POIESZ, B. J.; RUSCETTI, F. W.; REITZ, M. S.; KALYANARAMAN, V. S., GALLO, R. C. Isolation of a new type C retrovirus (HTLV) in primary uncultured cells of a patient with Sezary T cell leukemia. **Nature**, **294**: 268-271, 1981.

- POIESZ, B. J., RUSCETTI, F. W., GADZAR, A. F., BUNN, P. A., MINNA, J. D., 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 of the United States of America**, **77**: 7415, 1980.
- PONTES, G. S. **Evidência sorológica e molecular da infecção pelo Vírus Linfotrófico de Células T Humanas, tipo I e tipo II (HTLV-I e HTLV-II) em populações humanas da Amazônia brasileira.** Trabalho de Conclusão de Curso (Curso de Bacharel em Biomedicina) – Universidade Federal do Pará, Belém, 2003, 49 f.
- PULTOO, A., MEETOO, G., PYNDIAH, M.N., KHITTOO, G. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in Mauritian volunteer blood donors. **Indian journal of medical sciences**, **55**:73–78, 2001.
- QUINN, T.C., OVERBAUGH, J. HIV/AIDS in women: an expanding epidemic. **Science**, **308**: 1582–1583, 2005.
- RASMUSSEN, L., MORRIS, S., ZIPETO, D., FESSEL, J., WOLITZ, R., DOWLING, A., MERIGAN, T.C. Quantitation of human Cytomegalovirus DNA from peripheral blood cells of human immunodeficiency Virus-infected patients could predict Cytomegalovirus retinitis. **Journal of Infectious Diseases**, **171**: 177-182, 1995.
- ROBERTSON, D.L., ANDERSON, J.P., BRADAC, J.A. **HIV-1 nomenclature proposal.** 1999 In: Human retroviruses and AIDS: a compilation and analysis of nucleic acid and amino acid sequences. Kuiken CL, Foley B, Hahn B, Korber B,



- McCutchan F, Marx PA, et al, eds. Theoretical Biology and Biophysics Group, Los Alamos National Laboratory, Los Alamos, NM.
- ROCKSTROH, J.K. Management of Hepatitis B and C in HIV co-infected patients. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, **34**: 59-65, 2003.
- RODRIGUEZ, E.M., MOFENSON, L.M., CHANG, B.H., RICH, K.C., FOWLER, M.G., SMERIGLIO, V., LANDESMAN, S., FOX, H.E., DIAZ, C., GREEN, K., HANSON, I.C. Association of maternal drug use during pregnancy with maternal HIV culture positivity and perinatal HIV transmission. **AIDS**, **10**: 273-282, 1996.
- RODIER, M.H., BERTHONNEAU, J., BOURGOIN, A., GIRAUDEAU, G., AGIUS, G., BURUCOA, C., HEKPAZO, A., JACQUEMIN, J.L. Seroprevalences of toxoplasma, malaria, rubella, cytomegalovirus, HIV, and treponemal infections among pregnant women in Cotonou, Republic of Benin. **Acta Tropica** **59**: 271-277, 1995.
- ROMANELLI, R.M.C., KAKEHASI, F.M., TAVARES, M.C.T., MELO, V.H., GOULART, L.H.F., AGUIAR, R.A.L.P., PINTO, J.A. Profile of HIV-infected pregnant women at a reference prenatal care service in Belo Horizonte. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, **6 (3)**: 329-334, 2006.
- ROSENBLATT, J.D., ZACK, J.A., CHEN, I.S.Y., LEE, H. Recent advances in detection of human T-cell leukemia viruses type I and II infection. **Natural immunity and cell growth regulation**, **9**: 143-149, 1990.
- ROSINI, N., MOUSSE, D., SPADA, C., TREITINGER, A. Seroprevalence of HbsAg, Anti-HBc and Anti-HCV in Southern Brazil, 1999-2001. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, **7(4)**: 262-267, 2003.

SABINO, E.C., SHPAER, E.G., MORGADO, M.G., KORBER, B.T., DIAZ, R.S., BONGERTZ, V., CAVALCANTE, S., GALVÃO-CASTRO, B., MULLINS, J.I., MAYER, A. Identification of human immunodeficiency virus type 1 envelope genes recombinant between subtypes B and F in two epidemiologically linked individuals from Brazil. **Journal of Virology**, **68**: 6340-6346., 1994.

SABINO, E. C., DIAZ, R. S., BRIGIDO, L. F., LEARN, G. H., MULLINS, J. I., REINGOLD, A.L., DUARTE, A.J., MAYER, A., BUSCH, M.P. Distribution of HIV-1 subtypes seen in an AIDS clinic in Sao Paulo City, Brazil. **AIDS**, **10**: 1579-1584, 1996.

SANTOS, D.V, SOUZA, M.M., GONÇALVES, S.H., COTTA, A.C., MELO, L.A., ANDRADE, G.M, BRASILEIRO-FILHO, G. Congenital cytomegalovirus infection in a neonatal intensive care unit in Brazil evaluated by PCR and association with perinatal aspects. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, **42(3)**: 129-132, 2000.

SANTOS, D. E. M. **Subtipagem genômica do HIV-1 a partir do gene env, em pacientes portadores do HV-1 ou com SIDA/AIDS, na cidade de Belém, Pará, Brasil.** Dissertação de Mestrado. Belém, Pará, Universidade Federal do Pará, 1998, 118 p.

SANTOS, E.A., YOSHIDA, C.F.T., ROLLA, V.C., MENDES, J.M., VIEIRA, I.F., ARABE, J., GOMES, S.A. Frequent Occult Hepatitis B Virus Infection in Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus Type 1. **European journal of clinical microbiology & infectious diseases**, **22**: 92-98, 2003.

SANTOS, J.I., LOPES, M.A.A., DELIÉGE-VASCONCELOS, E., COUTO-FERNANDEZ, J.C., PATEL, B.N., BARRETO, M.L., FERREIRA JR, O.C.,

- GALVÃO-CASTRO, B. Seroprevalence of HIV, HTLV-I/II and other perinatally-transmitted pathogens in Salvador, Bahia. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo** **37(4)**: 343-348, 1995.
- SCOTLAND, G.S., VAN TEIJLINGEN, E.R., POL, M.V.D., SMITH, W.C. A review of studies assessing the costs and consequences of interventions to reduce mother – to-child HIV transmission in sub-Saharan Africa. **AIDS**, **17**: 1045-1052, 2003.
- SCHIPPERS, E.F., BEERSMA, M.F.C., LAVRIJSEN, A.P.M., ANNEMIE COLLEN, A., KROES, A.C.M. A case of simultaneous primary HIV-1 and CMV infections. **Journal of Clinical Virology**, **29**: 134–136, 2004.
- SCHWARTZ, S.A., NAIR, M.P.N. Current Concepts in Human Immunodeficiency Virus Infection and AIDS. **Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology**, **6(3)**: 295-305, 1999.
- SCHECHTER, M., HARRISON, L.H., HALSEY, N.A., TRADE, G., SANTINO, M., MOULTON, L.H., QUINN, T.C. Co-infection with human T-lymphotropic virus type I and HIV in Brazil: impact on markers of HIV disease progression. **Journal of the American Medical Association**, **271**: 353-357, 1994.
- SEEGER, C., MASON, W.S. Hepatitis B Virus Biology. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, **64(1)**: 51-68, 2000.
- SEGURADO, A.A.C., BIASUTTI, C., ZEIGLER, R., RODRIGUES, C., DAMAS, C.D., JORGE, M.L.S.G., 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**, **97(3)**: 329-333, 2002.

- SEIDLIN, M., VOGLER, M., LEE, E., LEE, Y.S., DUBIN, N. Heterosexual transmission of HIV in a cohort of couples in New York City. **AIDS**, **7**: 1247- 54, 1993.
- SEIKI, M., HATTORI, S., YOSHIDA, M. Human adult T-cell leukemia virus: Molecular cloning of the provirus DNA and the unique terminal structure. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, **79**: 6899-6902, 1982.
- SENISE, J.F., PALACIOS, R., TANNO, Z.N., LUNARDI, L., WAGHABI, G.R., VAZ, M.J.R., DIAZ, R.S., CASTELO, A. HIV-1 Viremia During the First 28 Weeks of Pregnancy is Not Associated With Mother-to-Child Transmission. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, **10(4)**: 259-263, 2006.
- SEOW, H.F. Hepatitis B and C in pregnancy. **Current Obstetrics & Gynaecology**, **9**: 216-223, 1999.
- SIMMEN, K. A., SINGH, J., LUUKKONEN, B. G. M., LOPPER, M., BITTNER, A., MILLER, N. E., JACKSON, M. R., COMPTON, T., FRUH, K. Global modulation of cellular transcription by human cytomegalovirus is initiated by viral glycoprotein B. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, **98**: 7140– 7145, 2001.
- SIMON, V., HO, D., ABDOOL KARIM, Q. HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, and treatment. **Lancet**, **368**: 489-504, 2006.
- SINZGER, C., PLACHTER, B., GREFTE, A., THE, T. H., JAHN, G. Tissue macrophages are infected by human cytomegalovirus. **The Journal of infectious diseases**, **173**: 240– 245, 1996.

- SINZGER, C., JAHN, G. Human cytomegalovirus cell tropism and pathogenesis. **Intervirology** **39**: 302–319, 1996.
- SHARMA, S., MIYANOHARA, A., FRIEDMANN, T. Separable mechanisms of attachment and cell uptake during retrovirus infection. **Journal of Virology**, **74**:10790-10795, 2000.
- SHERMAN, M.P., GREENE, W.C. Slipping through the door: HIV entry into the nucleus. **Microbes and infection**, **4**: 67-73, 2002.
- SHEPP, DAVID H., MOSES, JOEL E., KAPLAN, MARK H. Seroepidemiology of Cytomegalovirus in Patients with Advanced HIV Disease: Influence on Disease Expression and Survival. **Journal of acquired immune deficiency syndromes and human retrovirology**, **11(5)**: 460–468, 1996.
- SHIMOTOHNO, K., TAKAHASHI, Y., SHIMIZU, N., GOJOBORI, T., GOLDE, D. W., CHEN, I. S. Y. Complete nucleotide sequence of an infectious clone of human T-cell leukemia virus type II: An open reading frame for the protease gene. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, **82**: 3101-3105, 1985.
- SHUH, M., BEILKE, M. The Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 (HTLV-1): New Insights into the Clinical Aspects and Molecular Pathogenesis of Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma (ATLL) and Tropical Spastic Paraparesis/HTLVAssociated Myelopathy (TSP/HAM). **Microscopy research and technique**, **68**: 176–196, 2005.
- SORIANO, V., MACHUCA, A., GUTIÉRREZ, M. ON BEHALF OF THE HTLV SPANISH STUDY GROUP. HTLV-II infection in Spain . **European journal of clinical microbiology & infectious diseases**, **18**: 75-77, 1999.

- SOUZA, M.G., PASSOS, A.F.D., MACHADO, A.A., FIGUEIREDO, J.F.C.,  
ESMERALDINO, L.E. HIV and hepatitis B virus co-infection: prevalence and risk  
factors. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, **37(5)**: 391-395,  
2004.
- SOUZA, L.A., LOPES, I.G.L., MAIA, E.L., AZEVEDO, V.N., MACHADO, L.F.A.,  
ISHAK, M.O.G., ISHAK, R., VALLINOTO, A.C.R. Caracterização molecular do  
HTLV-1 em pacientes com paraparesia espástica tropical/mielopatia associada ao  
HTLV-1 em Belém, Pará. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**,  
**39(5)**: 504-506, 2006.
- SODERBERG-NAUCLER, C., FISH, K. N., NELSON, J. A. Reactivation of latent  
human cytomegalovirus by allogeneic stimulation of blood cells from healthy  
donors. **Cell**, **91**: 119– 126, 1997.
- SODERBERG-NAUCLER, C., STREBLOW, D. N., FISH, K. N., ALLAN-YORKE,  
J., SMITH, P. P., NELSON, J. A. Reactivation of latent human cytomegalovirus in  
CD14 + monocytes is differentiation dependent. **Journal of Virology**, **75**: 7543–  
7554, 2001.
- SPADA, E., MELE, A., CICCIOZZI, M., TOSTI, M.E., BIANCO, E., SZKLO, A.,  
RAGNI, P., GALLO, G., BALOCCHINI, E., SANGALLI, M., LOPALCO, P.L.,  
MOIRAGHI, A., STROFFOLINI, T. Changing epidemiology of parenterally  
transmitted viral hepatitis: results from the hepatitis surveillance system in Italy.  
**Digestive and liver disease**, **33**: 778–784, 2001.
- SPECTOR, A.S., MCKINLEYG, F., LALEZARI, J.P. Oral ganciclovir for the  
prevention of cytomegalovirus disease in persons with AIDS. **New England  
Journal of Medicine**, **334**: 1491- 1497, 1996.

- STAGNO, S., PASS, R.F., DWORSKY, M.E., ALFORD, C.A. Maternal cytomegalovirus infection and perinatal transmission. **Clinical obstetrics and gynecology**, **25**: 563-576, 1982.
- STAGNO, S., PASS, R.F., CLOUD, G., BRITT, W.J., HENDERSON, R.E., WALTON, P.D., VEREN, D.A., PAGE, F., ALFORD, C.A. Primary cytomegalovirus infection in pregnancy. Incidence transmission to fetus and clinical outcome. **Journal of the American Medical Association**, **256(14)**: 1904-1908, 1986.
- STEIN, O., SHEINBERG, B., SCHIFF, E., MASHIACH, S., SEIDMAN, D.S. Prevalence of antibodies to cytomegalovirus in a parturient population in Israel. **Israel journal of medical sciences**, **33**:53–58, 1997.
- ST. LOUIS, E., KAMENGA, M., BROWN, C. Risk for perinatal HIV-1 transmission according to maternal immunologic, virologic and placental factors. **Journal of the American Medical Association**, **269**: 2853, 1993.
- STOVER, C.T., SCHMITH, D.K., SCHMID, D.S., PELLET, P.E., STEWART, J.A., KLEIN, R.S., MAYER, K., VLAHOV, D., SCHUMAN, P., CANNON, M.J. Prevalence of and Risk Factors for Viral Infections among Human Immunodeficiency Virus (HIV)–Infected and High-Risk HIV-Uninfected Women. **The Journal of Infectious Diseases**, **187**: 1388–1396, 2003.
- 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. **The Journal of infectious diseases**, **167**: 57 – 65, 1993.

- STUVER, S.O., MUELLER, N.E. Sexual transmission of human T lymphotropic virus type I among female prostitutes and among patients with sexually transmitted diseases in Fukuoka, Kyushu, Japan. **American journal of epidemiology**, **142**: 1247 -1248, 1995.
- SUCUPIRA, M.V.F., MELLO, F.C.A., SANTOS, E.A., NIEL, C., ROLLA, V.C., ARABE,J., GOMES, S.A. Patterns of hepatitis B virus infection in Brazilian human immunodeficiency virus infected patients: high prevalence of occult infection and low frequency of lamivudine resistant mutations. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, **101(6)**: 655-660, 2006.
- SZWARCWALD, C. L., BASTOS, F.I., CASTILHO, E.A. The dynamics of the AIDS epidemic in Brazil: a space-time analysis in the 1987-1985. **The Brazilian journal of infectious diseases**, **2**: 175-186, 1998.
- SZWARCWALD, C.L., BASTOS, F.I., FONSECA, M.G., ESTEVES, M.A.P., ANDRADE, C.L.T. A disseminação da epidemia de AIDS no Brasil, no período de 1987-1996: Uma análise espacial. **Caderno de Saúde Pública**, **16 (Suplemento 1)**: 7-19, 2000.
- TAECHOWISAN, T., SUTTHENT, R., LOUISIRIROTCHANAKUL, S., PUTHAVATHANA, P., WASI, C. Immune status in congenital infections by TORCH agents in pregnant Thais. **Asian Pacific journal of allergy and immunology**, **15**: 93-7, 1997.
- TANKHIWALE, S.S., KHADASE, R.K., JALGOANKAR, S.V. Seroprevalence of anti-HCV and Hepatitis B Surface Antigen in HIV Infected Patients. **Indian Journal of Medical Microbiology**, **21 (4)**: 268-270, 2003.



- TANURI, A., SWANSON, P., DEVARE, S., BERRO, O. J., SAVEDRA, A., COSTA, L.J., TELLES, J.G., BRINDEIRO, R., SCHABLE, C., PIENIAZEK, D., RAYFIELD, M. HIV-1 subtypes among blood donors from Rio de Janeiro, Brazil. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology**, **20(1)**: 60-66, 1999.
- TÀPIA, N., FRANCO, S., PUIG-BASAGOITI, F., MENÉNDEZ, C., ALONSO, P.L., MSHINDA, H., CLOTET, B., SAIZ, J.C., MARTÍNEZ, M.A. Influence of human immunodeficiency virus type 1 subtype on mother-to-child transmission. **Journal of General Virology**, **84**: 607–613, 2003.
- TERRA, A.P.S., SILVA-VERGARA, GOMES, M.L.R.A., PEREIRA, C.L.L., SIMPSON, A.J.G., CABALLERO, O.L. Monitoring AIDS patients for the development of cytomegalovirus (CMV) disease using multiplex PCR. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, **33(6)**: 583-589, 2000.
- TESS, B.H, RODRIGUES L.C, NEWELL M.L, DUNN D.T, LAGO T.D. Infant feeding and risk of mother-to-child transmission of HIV-1 in São Paulo State, Brazil. São Paulo Collaborative Study for Vertical Transmission of HIV-1. **Journal Aids Human Retrovirology**, **19**: 189-194, 1998.
- THIO, C.L., SEABERG, E.C., SKOLASKY, R.J.R., PHAIR, J., VISSCHER, B., MUNOZ, A., THOMAS, D.L. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). **Lancet**, **360**: 1921–1926, 2002.
- THOMSON, M.M., VILLAHERMOSA, M.L., VÁZQUEZ-DE PARGA, E., CUEVAS, M.T., DELGADO, E., MANJÓN, N., MEDRANO, L., PÉREZ-ALVAREZ, L., CONTRERAS, G., CARRILLO, M.G., SALOMÓN, H., NÁJERA,

- R. Widespread circulation of a B/F intersubtype recombinant form among HIV-1-infected individuals in Buenos Aires, Argentina. **AIDS**, **14**: 897–99, 2000.
- THOMSON, M.M., DELGADO, E., MANJÓN, N., OCAMPO, A., VILLAHERMOSA, M.L., MARIÑO, A., HERRERO, I., CUEVAS, M.T., VÁZQUEZ-DE PARGA, E., PÉREZ-ALVAREZ, L., MEDRANO, L., TABOADA, J.A., NÁJERA, R. HIV-1 genetic diversity in Galicia, Spain: BG intersubtype recombinant viruses are circulating among injecting drug users. **AIDS**, **15**: 509–16, 2001.
- THOMSON, M.M., NÁJERA, R. Travel and the introduction of human immunodeficiency virus type 1 non-B subtype genetic forms into Western countries. **Clinical infectious diseases**, **32**: 1732–37, 2001.
- THOMSON, M.M., ÁLVARES, L.P., NÁJERA, R. Molecular epidemiology of HIV-1 genetic forms and its significance for vaccine development and therapy. **The LANCET Infectious Diseases**, **2**: 461-471, 2002a.
- THOMSON, M.M., DELGADO, E., HERRERO, I., VILLAHERMOSA, M.L., VÁZQUEZ DE PARGA, E., CUEVAS, M.T., CARMONA, R., MEDRANO, L., PÉREZ-ALVAREZ, L., CUEVAS, L., NÁJERA, R. Diversity of mosaic structures and common ancestry of human immunodeficiency virus type 1 BF intersubtype recombinant viruses from Argentina revealed by analysis of near full-length genome sequences. **The Journal of general virology**, **83**: 107–119, 2002b.
- TORTEVOYE, P., TUPPIN, P., CARLES, G., PENEAU, C., GESSAIN, A. Comparative Trends Of Seroprevalence And Seroincidence Rates Of Human T Cell Lymphotropic Virus Type I And Human Immunodeficiency Virus 1 In Pregnant Women Of Various Ethnic Groups Sharing The Same Environment In French

- Guiana. **The American Society of Tropical Medicine and Hygiene**, **73(3)**: 560–565, 2005.
- TRAN, H.T., USHIJIMA, H., QUANG, V.X., PHUONG, N., LI, T.C., HAYASHI, S., XUAN, L.T., SATA, T., ABE, K. Prevalence of hepatitis virus types B through E and genotypic distribution of HBV and HCV in Ho Chi Minh City, Vietnam. **Hepatology research**, **26**: 275–80, 2003.
- TRANCHAT, C., VAN DE PERRE, P., SIMONON-SOREI, A., KARITA, E., BENCHAI'B, M.,LEPAGE, P., DESGRANGES', C., BOYER, V.,TRÉPO, C. Maternal Humoral Factors Associated with Perinatal Human Immunodeficiency Virus Type-1 Transmission in a Cohort from Kigali, Rwanda, 1988-1994. **Journal of infection**, **39**: 213-220, 1999.
- TREJO, S. R., RATNER, L. The HTLV receptor is a widely expressed protein. **Virology**, **268**: 41-48, 2000.
- TURCHI, M.D., DUARTE, L.S., MARTELLI, C.M.T. Mother-to-child transmission of HIV: risk factors and missed opportunities for prevention among pregnant women attending health services in Goiânia, Goiás State, Brazil. **Caderno de Saúde Pública**, **23 (3)**: 390-401, 2007.
- TURNER, B.G, SUMMERS, M.F. Structural Biology of HIV. **Journal of Molecular Biology**, **285**: 1-32, 1999.
- UCHIYAMA, T., YODOI, J., SAGAWA, K., TAKATSUKI, K., UCHINO, H . Adult T-cell leukemia: clinical and hematologic features of 16 cases. **Blood**, **50**: 481 – 492, 1977.

UNAIDS(Joint United Nations Programme on HIV/AIDS) AIDS epidemic update, December 2001. Disponível em [http://www.unaids.org/epidemic/report\\_dec01/index.html](http://www.unaids.org/epidemic/report_dec01/index.html). Acessado em dezembro, 2006.

UNAIDS(Joint United Nations Programme on HIV/AIDS), 2006 report on the global AIDS epidemic: a UNAIDS 10th anniversary special edition. Disponível em <http://www.unaids.org/en/HIVdata/2006GlobalReport/default.asp>. Acessado em Janeiro, 2007.

UNAIDS(Joint United Nations Programme on HIV/AIDS), 2007 report on the global AIDS epidemic: a UNAIDS 10th anniversary special edition. Disponível em <http://www.unaids.org/en/HIVdata/2007GlobalReport/default.asp>. Acessado em Junho, 2008.

URETA-VIDAL, A., GESSAIN, A., YOSHIDA, M., MAHIEUX, R., NISHIOKA, K., TEKAIA, F., ROSEN, L., DE THÉ, G. Molecular epidemiology of HTLV type I in Japan: evidence for two distinct ancestral lineages with a particular geographical distribution. **AIDS Research and Human Retroviruses**, **10**: 1557-1566, 1994a.

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

VALLINOTO, A.C.R., AZEVEDO, V.N., SANTOS, D.E.M., CANICEIRO, S., FCL MESQUITA, F.C.L., HALL, W.W., ISHAK, M.O.G., ISHAK, R. Serological Evidence of HTLV-I and HTLV-II Coinfections in HIV-1 Positive Patients in

- Belém, State of Pará, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, **93(3)**: 407-409, 1998.
- VALLINOTO, A.C.R., MUTO, N.A., PONTES, G.S., MACHADO, L.F.A., AZEVEDO, V.N., SANTOS, S.E.B., RIBEIRO-SANTOS., A.K.C., ISHAK, M.O.G., ISHAK, R. Serological and molecular evidence of HTLV infection among Japanese immigrants living in the amazon region of Brazil. **Japanese journal of infectious diseases**, **57**: 156-159, 2004.
- VAN DOOREN, S., SALEMI, M., VANDAMME, A. M. Dating the origin of the human T-cell lymphotropic virus type-I (HTLV-I) subtypes. **Molecular Biology and Evolution**, **18**: 661-671, 2001.
- VANDAMME, A. M., SALEMI, M., van BRUSSEL, M., LIU, H.-F., LAETHEM, K. V., RANST, M. V., MICHELS, L., DESMYTER, J., GOUBAU, P. African origin of human T-lymphotropic virus type 2 (HTLV-2) supported by a potential new HTLV- 2d subtype in Congolese Bambuti Efe Pygmies. **Journal of Virology**, **72**: 4327-4340, 1998.
- VAN STEENBERGEN, J.E., NIESTERS, H.G.M., OP DE COUL, E.L.M., VAN DOORNUM, G.J., OSTERHAUS, A.D., LEENTVAAR-KUIJPERS, A., COUTINHO, R.A., VAN DEN HOEK, J.A. Molecular epidemiology of hepatitis B virus in Amsterdam 1992–1997. **Journal of medical virology**, **66**: 159–165, 2002.
- VASCONCELOS, A.L.R., HAMANN, E.M. Why does Brazil still report high rates of vertical HIV transmission? An evaluation of health care quality to HIV-infected pregnant women and their children. **Revista Brasileira de Saúde Materno e Infantil**, **5 (4)**: 483-492, 2005.

- VARNIER, O., LILLO F, ALEXANDER S., FORBIS, R.M., PRESENT, W., LAZZARIN, A. HTLV seroreactivity in italian intravenous drug addicts is primarily due to HTLV-II infection. **Journal of the American Medical Association**, **265**: 597, 1991.
- VELDHUIJZEN, I.K., SMITS, L.J.M., VAN DE LAAR, M.J.W. The importance of imported infections in maintaining hepatitis B in The Netherlands. **Epidemiology and infection**, **133**: 113–119, 2005.
- VERBRAA, F.D., BOOM, R., DILLEN, P.M.E.W., HORNG, J.D., KUSTRA, A., SMET, M.D. Influence of highly active antiretroviral therapy on the development of CMV disease in HIV positive patients at high risk for CMV disease. **British Journal of Ophthalmology**, **83**: 1186-1189, 1999.
- VIDAL, N., PEETERS, M., MULANGA-KABEYA, C., NZILAMBI, N., ROBERTSON, D., ILUNGA, W., SEMA, H., TSHIMANGA, K., BONGO, B., DELAPORTE, E. Unprecedented degree of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) group M genetic diversity in the Democratic Republic of Congo suggests that the HIV-1 pandemic originated in Central Africa. **Journal of Virology**, **74**: 10498–10507, 2000.
- VRIELINK, H., REESINK, H.W. HTLV-I/II Prevalence in Different Geographic Locations. **Transfusion Medicine Reviews**, **18(1)**: 46-57, 2004.
- WEST, D.J., MARGOLIS, H.S. Prevention of hepatitis B virus infection in the United States: a pediatric perspective. **Pediatric infectious disease**, **11**: 866-874, 1992.
- WEI, X., GHOSH, S. K., TAYLOR, M. E., JOHNSON, V. A., EMINI, E. A., DEUTSCH, P., LIFSON, J. D., BONHOEFFER, S., NOWAK, M. A., HAHN, B.

- H., SAAG, M.S., SHAW, G.M. Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. **Nature**, **373**, 117-122, 1995.
- WIKTOR, S.Z., PATE, E.J., ROSENBERG, P.S., BARNETT, M., PALMER, P., MEDEIROS, D., MALONEY, E.M., BLATTNER, W.A. Mother-to-child transmission of human T-cell lymphotropic virus type I associated with prolonged breast-feeding. **Journal of human virology**, **1**: 37 – 44, 1997.
- WHITCUP, S.M. Cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy. **Journal of the American Medical Association**, **2**: 653-657, 2000.
- WHO Network for HIV Isolation and Characterization. HIV type variation in World Health Organization-sponsored vaccine evaluation sites: Genetic, sequence analysis, and preliminary biological characterization of selected viral strains. **AIDS Research and Human Retroviruses**, **10**: 1327-1334, 1994.
- YAMAMOTO, A.Y., AQUINO, V.H., FIGUEIREDO, L.T., MUSSI-PINHATA, M.M. Diagnosis of congenital and perinatal infection by cytomegalovirus using polymerase chain reaction. **Revista Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, **31**: 19-26, 1998.
- YAMAMOTO, A.Y., FIGUEIREDO, L.T.M., MUSSI-PINHATA, M.M. Prevalência e aspectos clínicos da infecção congênita por citomegalovírus. **Jornal de pediatria**, **1**: 23-28, 1999.
- ZAGO, A.M., MACHADO, T.F., CAZARIM, F.L., MIRANDA, A.E. Prevalence and Risk Factors for Chronic Hepatitis B in HIV Patients Attended at a Sexually-Transmitted Disease Clinic in Vitoria, Brazil. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, **11(5)**: 475-478, 2007.

- ZHANG, H., DORNADULA, G., ORENSTEIN, J., POMERANTZ, R.J. Morphologic changes in human immunodeficiency virus type 1 virions secondary to intravirion reverse transcription: evidence indicating that reverse transcription may not take place within the intact viral core. **Journal of human virology**, **3**:165-172, 2000.
- ZHU, H., CONG, J. P., SHENK, T. Use of differential display analysis to assess the effect of human cytomegalovirus infection on the accumulation of cellular RNAs: induction of the interferon-responsive RNAs. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, **94**: 13985– 13990, 1997.
- ZHU, H., CONG, J. P., MAMTORA, G., GINGERAS, T., SHENK, T. Cellular gene expression altered by human cytomegalovirus: global monitoring with oligonucleotide arrays. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, **95**: 14470– 14475, 1998.
- ZIJENAH, L.S., MOULTON, L.H., ILIFF, P., NATHOO, K., MUNJOMA, M.W., MUTASA, K., MALABA, L., ZVANDASARA, P., WARD, B.J., HUMPHREY, J. Timing of mother-to-child transmission of HIV-1 and infant mortality in the first 6 months of life in Harare, Zimbabwe. **AIDS**, **18**: 273–280, 2004.



## ANEXO 1

### Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Estou sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa que está sendo desenvolvida no Laboratório de Virologia do Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Pará.

1. Para que eu decida em participar ou não da pesquisa me foram prestadas as seguintes informações:

- O título do projeto é: **A influência do perfil imunogenético do hospedeiro e de fatores virais (co-infecção) no risco fetal em mulheres portadoras do HIV-1 nos Estados do Pará, do Amapá, Acre e do Tocantins.**
- A pesquisadora responsável é a Profa. Dra. Marluísa de Oliveira Guimarães Ishak, Farmacêutica-Bioquímica, Professora Adjunto da Universidade Federal do Pará.
- O objetivo da pesquisa é: (i) definir a frequência de co-infecções virais em mulheres grávidas portadoras do HIV-1; (ii) correlacionar os achados genéticos e imunológicos do hospedeiro; (iii) assim como os achados virológicos e de co-infecções, com o risco de transmissão vertical do HIV-1 na Região Norte do Brasil.
- Essa pesquisa não oferece riscos, porque as práticas são de uso rotineiro. Uma pequena quantidade de sangue (8mL) será coletada e, posteriormente, estocada a -20°C no Laboratório de Virologia da UFPA para pesquisas futuras.
- Toda nova pesquisa a ser feita com o material estocado será submetida para aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição.
- Serão utilizadas materiais esterilizados descartáveis, como agulha e seringas, não oferecendo risco para a pessoa.
- Ninguém é obrigado a participar da pesquisa, assim como qualquer pessoa poderá deixar a pesquisa no momento que quiser, pois não haverá prejuízo pessoal por esta causa.
- Não haverá nenhum tipo de despesas para participação da pesquisa, assim como não haverá nenhuma forma de pagamento para participação.
- O grande benefício desta pesquisa para todos os que participam, é possibilitar um melhor entendimento sobre a epidemiologia molecular do HIV-1, a prevalência de cepas do HIV-1 resistentes aos anti-retrovirais usados atualmente e os possíveis riscos para transmissão vertical do vírus.
- A participação na pesquisa é sigilosa, isto significa que, somente os pesquisadores ficarão sabendo de sua participação. Os dados utilizados na pesquisa terão uso exclusivo neste trabalho, sem identificação individual do participante.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Pesquisador Responsável

#### CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Declaro que li as informações acima sobre a pesquisa, que me sinto perfeitamente esclarecido(a) acerca do conteúdo da mesma, assim como seus riscos e benefícios. Declaro ainda que, por minha livre vontade, aceito participar da pesquisa cooperando com a coleta de material para exame, permitindo que o mesmo seja armazenada para pesquisas futuras.

Cidade, \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura do participante

Prontuário:

Protocolo:

Universidade Federal do Pará, Centro de Ciências Biológicas, Departamento de Patologia, Laboratório de Virologia, Fone/fax: (91) 3183-1587

**ANEXO 2**  
SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ  
LABORATÓRIO DE VIROLOGIA

**QUESTIONÁRIO EPIDEMIOLÓGICO (HIV-Grávidas)**

1. Prontuário nº : \_\_\_\_\_ Protocolo nº \_\_\_\_\_ Data de coleta de dados: \_\_\_\_\_
2. Iniciais do Paciente: \_\_\_\_\_
3. Data da coleta de amostra- 1ª coleta: \_\_\_\_\_ 2ª coleta: \_\_\_\_\_ 3ª coleta: \_\_\_\_\_
- Dados epidemiológicos**
4. Data de nascimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ anos.
5. Estado Civil : 1. Casada 2. Solteira 3. Separada 4. Viúva
6. Filhos? a) Sim b) Não Quantos? \_\_\_\_\_
7. Amamentou? a) Sim b) Não
8. Fez pré-natal de quantos? \_\_\_\_\_
9. Abortos? a) Sim b) Não Quantos? \_\_\_\_\_
10. Tempo de gestação? \_\_\_\_\_ semanas Profissão: \_\_\_\_\_
11. Endereço com bairro e telefone: \_\_\_\_\_ 11. Naturalidade: \_\_\_\_\_
12. Município: \_\_\_\_\_
13. Município de residência anterior (se reside há menos de 05 anos no endereço atual)
- Data da última sorologia negativa: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Data da Primeira sorologia positiva: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_
14. Idade da 1ª relação sexual: \_\_\_\_\_
15. Escolaridade
- |                       |                       |                       |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 1. Não alfabetizado   | 4. 1º grau completo   | 7. 3º grau incompleto |
| 2. Alfabetizado       | 5. 2º grau incompleto | 8. 3º grau completo   |
| 3. 1º grau incompleto | 6. 2º grau incompleto |                       |
16. Renda familiar (salários): a) <1 b) 1-3 c) 4-6 d) 7-10 e) >10
17. Categoria de exposição:
1. Homossexual 4. Usuários de drogas EV 7. Transfusão de sangue (após 1980) Local: \_\_\_\_\_
2. Bissexual 5. Usuários de drogas não-EV 8. Outros, quais \_\_\_\_\_
3. Heterossexual 6. Hemofílico
18. Uso de drogas não endovenosas? 1. Álcool 2. Cigarro 3. Maconha 4. Outra: \_\_\_\_\_
19. Uso de drogas endovenosa alguma vez
1. Sim, mas não quer comentar 2. Sim 3. Não 4. Não quer comentar
20. Há quanto tempo faz uso de drogas endovenosas \_\_\_\_\_ Anos
21. Parou?  Sim  Não \_\_\_\_\_ Ano do ultimo uso:
20. Como você costumava fazer uso de seringa e agulha (antes do diagnóstico do HIV)
1. Sempre sozinho 2. dividia com uma pessoa 3. dividia com mais de uma pessoa
21. Você já fez uso de drogas injetáveis com seringas ou agulhas compartilhadas com:
- a) Pessoas que são de, ou, normalmente viajam para outros estados?
1. Sim 2. Não 3. Não sabe Se sim, quais estados: \_\_\_\_\_
- b) Pessoas que são de, ou, normalmente viajam para outros países?
1. Sim 2. Não 3. Não sabe Se sim, de onde: \_\_\_\_\_
22. Comportamento sexual
- |  |  |
|--|--|
| 1. com parceiro(a) heterossexual                     | 7. com parceiro(a) transfundido            |
| 2. com parceiro bissexual                            | 8. com parceiro(a) hemofílico              |
| 3. com parceiro(a) homossexual                       | 9. com parceiro(a) com múltiplos parceiros |
| 4. com parceiro(a) usuário de drogas não- injetáveis | 10. com parceiro(a) portador de HIV        |
| 5. com parceiro(a) usuário de drogas EV              | 11. com parceiro(a) portador de            |
| 6. com múltiplos (a) parceiros(a)                    |  |
- SIDA/AIDS
23. Números de parceiros: por semana

por mês

0. Nenhuma parceiro(a)                      2. Um parceiro(a)                      4. 20 ou mais parceiros(as)  
 1. Parceiro(a) único(a)                      3. Dois a 19 parceiros(as)                      5. Não quer comentar

24. Parceiro(s) de outro(s) estado(s)?  
 1. Sim    2. Não    3. Não sabe                      Se sim, quais estados: \_\_\_\_\_

25. Parceiro(s) de outro(s) país(es)?  
 1. Sim    2. Não    3. Não sabe                      Se sim, quais países: \_\_\_\_\_

26. Sexo anal:  
 1. Sempre                      3. Nunca                      5. Não se aplica  
 2. Às vezes                      4. Não quer comentar

27. Sexo com trabalhador(a) comercial do sexo    1. Sim    2. Não

28. Uso de preservativo                      1. Sempre    2. Nunca    3. Às vezes

29. Preservativo na última relação sexual?    1. Sim    2. Não

30. Preservativo em relação sexual eventual?    1. Sim    2. Não

31. História de DST:    Sim    Não    
 Frequência:    01     01 a 05    M  e 05   

Quais lembra: \_\_\_\_\_

Diagnóstico clínico:    Sim    Não    
 Diagnóstico laboratorial:    Sim    Não

32. Foi vacinado contra hepatite B?    1. Sim    2. Não    3. Não sabe

33. Já teve hepatite?    1. Sim    2. Não    3. Qual? 1.HAV    2.HBV    3.HCV    4. Não sabe

34. Diagnóstico clínico?    1. Sim    2. Não    Diagnóstico laboratorial?    1. Sim    2. Não

35. Clínica  
 Síndrome retroviral aguda                       AIDS assintomático  
 Complexo relacionado a AIDS                       Assintomático  
 Linfadenopatia Sistêmica Persistente                       AIDS assintomático

Uso de antiretroviral:    1. Não    2. Sim

Quais: \_\_\_\_\_

Data de início da terapia: \_\_\_\_\_

Alguma vez abandonou o tratamento?    a) Sim    Quantas vezes? \_\_\_\_\_  
 b) Não

## ANEXO 3



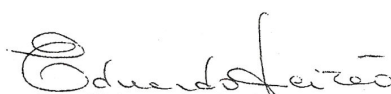
SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ  
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JOÃO DE BARROS BARRETO  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



## TERMO DE APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário João de Barros Barreto da Universidade Federal do Pará analisou o projeto de pesquisa intitulado **“A influência do perfil imunogenético do hospedeiro e de fatores virais (co-infecção) no risco fetal em mulheres portadores do HIV-1 nos Estados do Pará, do Amapá e do Acre”**, protocolo nº **2090/05**, sob a responsabilidade dos pesquisadores Luiz Fernando Almeida Machado, Ricardo Ishak, Antonio Carlos Rosário Vallinoto, José Alexandre Rodrigues de Lemos, Vânia Nakauth Azevedo, Rosimar Neris Martins, Maria de Nazaré Folha, Tânia de Fátima D' Almeida Costa, Lia Lobato Batista de Souza, Márcio Ronaldo Chagas Pereira e Liliane Mara Rodrigues da Silva e Coordenação da *Profa. Dr. Marluísa de Oliveira Guimarães Ishak*, obtendo **APROVAÇÃO** na reunião do dia 20/02/2006, por estar de acordo com a Resolução nº 196/96 e suas complementares, do Conselho Nacional de Saúde / Ministério da Saúde do Brasil.

Belém, 20 de fevereiro de 2006

  
**Dr. Eduardo Leitão Maia**

COORDENADOR DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA / HJBB/UFPA