



**Universidade Federal do Pará**  
**Núcleo de Medicina Tropical**  
**Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais**

**INQUÉRITO SOROLÓGICO DA INFECÇÃO PELO  
VÍRUS LINFOTRÓPICO HUMANO DE CÉLULAS T (HTLV)  
EM COMUNIDADES AMAZÔNICAS LOCALIZADAS NAS  
MARGENS DO LAGO DA USINA HIDRELÉTRICA DE  
TUCURUI/PA**

**LUIZ FÁBIO MAGNO FALCÃO**

**Belém**  
**2010**

**LUIZ FÁBIO MAGNO FALCÃO**

**INQUÉRITO SOROLÓGICO DA INFECÇÃO PELO VÍRUS  
LINFOTRÓPICO HUMANO DE CÉLULAS T (HTLV) EM  
COMUNIDADES AMAZÔNICAS LOCALIZADAS NAS  
MARGENS DO LAGO DA USINA HIDRELÉTRICA DE  
TUCURUI/PA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais, área de concentração Patologia das Doenças Tropicais do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Doenças Tropicais.

**Orientador:** Prof. Dr. Juarez Antônio S. Quaresma.

**Belém**

**2010**

**Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)**

**Biblioteca do Núcleo de Medicina Tropical da UFPA**

---

Falcão, Luiz Fábio Magno.

Inquérito sorológico da infecção pelo vírus linfotrópico humano de células T (HTLV) em comunidades localizadas nas margens do lago da usina hidrelétrica de Tucuruí/Pa/ Luiz Fábio Magno Falcão; orientador, Juarez Antônio S. Quaresma. — Belém, 2010.

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

1. HTLV (Vírus). 2. Amazônia (PA). 3. Sorologia.I. Quaresma, Juarez Antônio S., orient. II. Título.

CDD - 22. ed 616.9188

---

LUIZ FÁBIO MAGNO FALCÃO

**Inquérito Sorológico da Infecção pelo Vírus Linfotrópico Humano  
de Células T (HTLV) em Comunidades Amazônicas Localizadas  
nas Margens do Lago da Usina Hidrelétrica de Tucuruí/Pa**

Dissertação aprovada como requisito para a obtenção do grau de Mestre em Doenças Tropicais pelo Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará.

Data da aprovação: 20/12/2010.

Conceito: Excelente.

Banca examinadora:

---

Prof. Dr. Juarez Antônio Simões Quaresma - **Orientador**  
Núcleo de Medicina Tropical - Universidade Federal do Pará

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Denise da Silva Pinto - **Avaliador**  
Universidade Federal do Pará

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Hellen Thais Fuzii - **Avaliador**  
Universidade Federal do Pará

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Rosana Maria Feio Libonati – **Avaliador**  
Universidade Federal do Pará

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Luisa Carício Martins – **Suplente**  
Universidade Federal do Pará

A todos que de alguma forma  
contribuíram à realização desta pesquisa.

## AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Juarez Antônio S. Quaresma, pela orientação, dedicação, apoio, perseverança, por tudo o que me ensinou e ainda ensina. Pelo auxílio fundamental em todas as fases da realização desse trabalho. Obrigado por todas as sugestões e correções, sempre apropriadas e perspicazes, e pela atenção a mim dispensada.

A todos do Laboratório de Imunologia do Núcleo de Medicina Tropical da UFPA por permitirem que a pesquisa fosse realizada quase que em sua plenitude.

À Dr<sup>a</sup> Rosana Libonati pelo auxílio fundamental na estatística e na publicação do artigo resultante dessa dissertação.

Ao Laboratório de Virologia da UFPA, em especial ao professor Vallinotoe à Barbara Brasil pela ajuda ímpar. Obrigado!

À UEAFTO (UEPA/CCBS) pelo apoio, compreensão e pela torcida. Muito obrigado!

A meus pais pelo carinho e apoio incondicionais e por fazerem de mim o que sou hoje. Vocês nunca mediram esforços em me educar. Minha gratidão eterna!

À Aline Semblano por seu amor, amizade e compreensão. Por me ajudar a resolver todos os problemas, sempre e em qualquer situação.

A todos meus **professores**, pelo conhecimento compartilhado. Obrigado! Todos foram fundamentais.

A Deus, pelo presente da vida, por minha família, pela profissão maravilhosa que Ele me deu e por estar comigo em cada momento dessa caminhada.

Luiz Fábio Magno Falcão

*"A percepção do desconhecido é a mais fascinante das experiências. O homem que não tem os olhos abertos para o misterioso passará pela vida sem ver nada."*

Albert Einstein

## RESUMO

Este trabalho objetivou avaliar a soroprevalência do vírus linfotrópico humano de células T (HTLV) em pessoas residentes nas comunidades de Alcobaça e Ararã, localizadas às margens do lago da Usina Hidrelétrica de Tucuruí/PA. Amostras de soro de 657 indivíduos foram analisadas por meio do teste sorológico imunoenzimático do tipo ELISA (Symbioys<sup>®</sup>). Observou-se uma importante prevalência do HTLV-II (4,7%) na população estudada e as características demográficas do grupo de pessoas analisadas refletem que a maioria possui idade superior a 40 anos ( $p=0,0239$ ), estado civil solteiro ( $p=0,035$ ), residem há mais de 10 anos na área de abrangência do estudo ( $p = 0.0027$ ) e escolaridade igual ou inferior a 4 anos ( $p=0,0308$ ). Não houve diferença estatisticamente significativa quando se analisou variáveis como o sexo, naturalidade, prática de hemotransfusão e cirurgia prévia. A prevalência encontrada para o HTLV é considerada alta segundo a literatura vigente, justificando-se o rastreamento para esse vírus nos locais do estudo afim de que se possa entender melhor a epidemiologia de transmissão do HTLV na população.

**Palavras-chaves:** Região Amazônica. HTLV. Caracterizaçõesorológica.

## ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate seroprevalence lymphotropic virus human T cells (HTLV) in individuals living in communities of Alcobaça e Ararã, located on the shores of lake Hydroelectric Plant Tucuruí / PA. Serum samples from 657 individuals were analyzed by immunoenzymatic assays the type of ELISA (Symbioys ®). There was a significant prevalence of HTLVI / II (4.7%) in the study population and the demographic characteristics reflects most of them are older than 40 years ( $p = 0.0239$ ), unmarried ( $p = 0.035$ ), resident for over 10 years in the catchment area of the study ( $p = 0.0027$ ) and educational level was equal to or less than 4 years ( $p = 0.0308$ ). There was no statistically significant difference when analyzing variables such as sex, birth, blood transfusion and previous surgery. The prevalence for HTLV is considered high according to current literature, justifying the screening for this virus at the study sites in order that we can better understand the epidemiology of HTLV transmission in the population.

**Keywords:** Amazon region. HTLV. Serological characterization.

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	15
<b>2. REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	17
2.1. ESTRUTURA GENÉTICA DO HTLV.....	17
2.2. CICLO DE VIDA .....	20
2.3. HISTÓRICO .....	22
2.4. EPIDEMIOLOGIA .....	24
<b>2.4.1 HTLV na América do Sul</b> .....	25
<b>2.4.2 HTLV na América Central</b> .....	28
<b>2.4.3 HTLV na América do Norte</b> .....	28
<b>2.4.4 HTLV na Europa</b> .....	29
<b>2.4.5 HTLV na Oceania</b> .....	29
<b>2.4.6 HTLV na África</b> .....	29
<b>2.4.7 HTLV na Ásia</b> .....	30
2.5. PATOLOGIAS ASSOCIADAS AO HTLV .....	30
<b>2.5.1 Complexo Neurológico</b> .....	31
<b>2.5.1.1 Fatores virais</b> .....	36
<b>2.5.1.2 Genética do hospedeiro</b> .....	36
<b>2.5.1.3 Carga proviral</b> .....	37
<b>2.5.1.4 Resposta imune</b> .....	37
<b>2.5.1.5 Diagnóstico</b> .....	39
<b>2.5.2 Leucemia/Linfoma de Células T do Adulto</b> .....	41
<b>2.5.3 Manifestações Oftalmológicas</b> .....	43
<b>2.5.4 Patologias Respiratórias</b> .....	44
2.6. VIAS DE TRANSMISSÃO E FATORES DE RISCO .....	48
2.7. ASPECTOS ANTROPOLÓGICOS E DE SAÚDE PÚBLICA DECORRENTES DA CONSTRUÇÃO DA HIDRELÉTRICA DE TUCURUÍ .....	51
2.8. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL .....	54
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	57
3.1. GERAL .....	57
3.2 ESPECÍFICOS .....	57

<b>4. METODOLOGIA</b> .....	58
4.1. QUESTÕES ÉTICAS .....	58
4.2. DESENHO DO ESTUDO .....	58
4.3. LOCAIS DO ESTUDO .....	59
<b>4.3.1 Município de Tucuruí/PA</b> .....	59
<b>4.3.2 Laboratório de Patologia Clínica do Núcleo de Medicina Tropical</b> .....	61
4.4. POPULAÇÃO ALVO E AMOSTRA DO ESTUDO.....	61
4.5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO .....	61
4.6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO .....	62
4.7. PROCESSO DE OBTENÇÃO DOS DADOS E AMOSTRAS .....	62
<b>4.7.1. Dados demográficos e epidemiológicos</b> .....	62
<b>4.7.2. Amostra</b> .....	62
4.8. ANÁLISE DO MATERIAL COLETADO .....	63
<b>4.8.1 Teste Imunoenzimático do tipo ELISA anti-HTLV</b> .....	63
4.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	66
<b>5. RESULTADOS</b> .....	67
<b>6. DISCUSSÃO</b> .....	76
<b>7. CONCLUSÃO</b> .....	85
<b>8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	86
<b>APÊNDICES</b> .....	104
<b>ANEXOS</b> .....	108

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Estrutura do HTLV .....	17
<b>Figura 2.</b> Organização genômica de Oncovirus com destaque ao HTLV .....	18
<b>Figura 3.</b> Representação esquemática das interações entre a proteína Tax do HTLV-I e fatores de transcrição da célula hospedeira .....	19
<b>Figura 4.</b> Microscopia eletrônica do HTLV infectando a célula .....	21
<b>Figura 5.</b> Representação esquemática do ciclo viral do HTLV-I .....	21
<b>Figura 6.</b> Mapa mundi mostrando regiões endêmicas de HTLV-I .....	24
<b>Figura 7.</b> Ressonância nuclear magnética da coluna vertebral.....	33
<b>Figura 8.</b> TC mostrando alterações pulmonares associadas ao HTLV.....	45
<b>Figura 9.</b> TC mostrando alterações pulmonares associadas ao HTLV.....	45
<b>Figura 10.</b> Contato célula-célula necessária para criar uma sinapse virológica .....	48
<b>Figura 11.</b> Placa para realização do teste ELISA: amostras positivas apresentam coloração amarela. Amostras negativas, coloração rosa .....	55
<b>Figura 12.</b> Fotodocumentação da amplificação da região <i>pX</i> (159 pb) .....	56
<b>Figura 13.</b> Município de Tucuruí/PA, mapa em 3D .....	59
<b>Figura 14.</b> Regiões de desenvolvimento sustentável, Alcobaça e Ararão .....	60
<b>Figura 15.</b> Coleta de material sanguíneo e aplicação de ficha-protocolo .....	60
<b>Figura 16.</b> Estufa com contagem de tempo para placas de ELISA .....	64
<b>Figura 17.</b> Bomba aspiradora e lavadora de ELISA .....	64
<b>Figura 18.</b> Espectrofotômetro de precisão para microplacas .....	65
<b>Figura 19.</b> Soroprevalência do HTLV pelo teste ELISA nas comunidades de Alcobaça e Ararão .....	70
<b>Figura 20.</b> Soropositividade para o HTLV pelo teste ELISA de acordo com a faixa etária	71
<b>Figura 21.</b> Soropositividade para o HTLV pelo teste ELISA levando em consideração o estado civil .....	71
<b>Figura 22.</b> Soroprevalência do HTLV pelo teste ELISA levando em consideração o tempo de residência na área de abrangência do estudo .....	72
<b>Figura 23.</b> Soroprevalência do HTLV pelo teste ELISA levando-se em consideração o grau de escolaridade dos indivíduos pertencentes à pesquisa .....	72

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1.</b> Soroprevalência do HTLV I nas capitais dos estados do Brasil .....	27
<b>Quadro 2.</b> Patologias neurológicas associadas ao HTLV .....	32
<b>Quadro 3.</b> Níveis de critérios de diagnóstico para TSP/HAM .....	40
<b>Quadro 4.</b> Doenças consideradas como diagnóstico diferencial da TSP/HAM .....	41
<b>Quadro 5.</b> Testes laboratoriais utilizados para o diagnóstico da infecção pelo HTLV....	54

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 01</b> - Distribuição dos indivíduos do estudo de acordo com as variáveis selecionadas para toda a amostra .....	68
<b>Tabela 02</b> - Soroprevalência para o HTLV pelo teste ELISA de acordo com a faixa etária .....	70
<b>Tabela 03</b> - Soropositividade para o HTLV pelo teste ELISA levando em consideração o sexo .....	73
<b>Tabela 04</b> - Soroprevalência do HTLV pelo teste ELISA em relação ao estado de origem dos indivíduos envolvidos no estudo .....	73
<b>Tabela 05</b> - Indivíduos HTLV positivos que realizaram ou não o procedimento de hemotransfusão prévio ao teste Elisa .....	74
<b>Tabela 06</b> - Indivíduos HTLV positivos que realizaram ou não qualquer procedimento cirúrgico prévio ao teste Elisa .....	74
<b>Tabela 07</b> - Soroprevalência do HTLV pelo teste ELISA considerando-se a presença de infecção prévia de malária .....	74
<b>Tabela 08</b> – Regressão logística múltipla .....	75

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

**AP1** - Proteína Ativada-1

**CXCL 9/10** – Quimiocinas

*c-fos, c-myc, erg* - Protooncogenes

**ELISA** – EnzymeLinkedImmunsorbentAssay

**FES** – Estimulação Elétrica Funcional

**FIM** – Funcional Independence Measure

**FNP** – Facilitação Neuromuscular Proprioceptiva

**HAU** – HTLV-I Associated Uveites

**HEMOPA** – Hemocentro do Estado do Pará

**HLA** – Human Leukocyte Antigen

**hnRNP-A1** – Ribonucleoproteína Nuclear Heterogênea

**HTLV I/II** - Vírus Linfotrópicos Humanos de Células T do Tipo I e II

*Gag, pol, env* - Genes Virais

*tax, rex* – Proteínas virais

**GM CSF** – Fator Estimulante de Colônias de Macrofaggranulócito

**ICAM-1** - Moléculas de Adesão Intracelular Solúvel 1

**IFN  $\gamma$**  – Interferon Gama

**IL 1, 2, 3, 6** – Interleucinas

**IL 2R $\alpha$**  - Cadeia  $\alpha$  do receptor para IL-2

**L/ATL** - Leucemia/Linfoma de Células T do Adulto

**LCR** – Líquido Céfal Raquidiano

**LFA1** - Antígeno Associado à Função de Linfócitos 1

**LTR** - Long Terminal Repeats

**MAD1** - Mitotic Arrest deficient 1

**MHC I** – Complexo Principal de Histocompatibilidade de Classe I

**MTOC** - Centro Organizador de Microtúbulos

**NCBI** - National Center for BiotechnologyInformation

**NF  $\kappa\beta$**  – Fator Nuclear  $\kappa\beta$

**NMT** - Núcleo de Medicina Tropical

**OMS** – Organização Mundial de Saúde

**PCR** – Reação em Cadeia da Polimerase

**PTHrP** – Proteína Relacionada ao Hormônio da Paratireóide

**SCIELO** - Scientific Eletronic Library on Line

**SNC** - Sistema Nervoso Central

**TC** – Tomografia Computadorizada

**TGF  $\beta$**  – Fator de Crescimento Tumoral  $\beta$

**TNF  $\beta$** –Fator de Necrose Tumoral  $\beta$

**TNF  $\alpha$**  - Fator de Necrose Tumoral  $\alpha$

**TSP/HAM** - Paraparesia Espástica Tropical/Mielopatia Associada ao HTLV

**UFPA** - Universidade Federal do Pará

## 1. INTRODUÇÃO

A infecção pelo vírus linfotrópico humano de células T dos tipos I e II (HTLV-I/II) tem despertado o interesse de pesquisadores em sua atividade clínica. O HTLV-I, isolado de linfócitos de um paciente com linfoma de células T por Poiesz nos EUA em 1980 (KURTZ et al, 2000) é o mais prevalente em todo o mundo e está associado principalmente à leucemia/linfoma de células T do adulto (L/ATL) e a uma patologia neurológica denominada paraparesia espástica tropical/mielopatia associada ao HTLV (TSP/HAM), embora a maior parte dos indivíduos infectados permaneçam assintomáticos (KANNAGI et al, 2004; SEGURADO, 2005).

A L/ATL é uma doença neoplásica, a qual acomete linfócitos T CD4+, sendo caracterizada por células de tumores pleomórficos com núcleo hipersegmentado, chamadas de “células flores”. Os mecanismos da leucemogênese não foram completamente esclarecidos, no entanto progresso recente provê evidências importantes na oncogênese por HTLV-I. O período de latência da infecção inicial até o princípio do desenvolvimento da L/ATL é cerca de 60 anos no Japão e 40 anos na Jamaica (YASUNAGA; MATSUOKA, 2007).

O comprometimento da medula espinhal pelo HTLV determina o aparecimento de síndrome clínica grave em decorrência das limitações motoras impostas principalmente aos membros inferiores, além da disfunção autonômica associada (MENA-BARRETO et al, 2004). Esta entidade supracitada inicia e evolui de modo insidioso e geralmente as primeiras manifestações da doença ocorrem na quarta década de vida e observa-se relação mulher/homem de 2:1 (RIBAS; MELO, 2002).

Já o HTLV-II, descoberto em 1982, possui grande homologia com o HTLV-I, predispondo os portadores às infecções bacterianas por comprometimento imunológico e com maior incidência de síndromes respiratórias e infecções urinárias, quando comparados a indivíduos soronegativos (MURPHY et al, 1999), sendo capaz de produzir transformação celular como o tipo I (SOARES et al, 2001). Casos esporádicos de mielopatia, clinicamente indistinguíveis de TSP/HAM, em pacientes infectados exclusivamente por HTLV-II, já foram descritos na literatura (KANNAGI et al, 2004).

Embora as patologias associadas ao HTLV mais estudadas sejam as neurológicas e hematológicas; à medida que as pesquisas avançam se evidencia que a doença pode ser sistêmica, evoluindo provavelmente para o conceito de síndrome (PROIETTI, 2000). Assim, achados dermatológicos, oftalmológicos, imunológicos, além de polimiosite, poliartrite, entre outros também podem fazer parte do repertório patológico. O próprio acometimento do sistema nervoso central (SNC), antes pensado restringir-se ao neuroeixo, hoje encontra correspondentes em funções corticais superiores (MURPHY et al, 1999; PROIETTI et al, 2005).

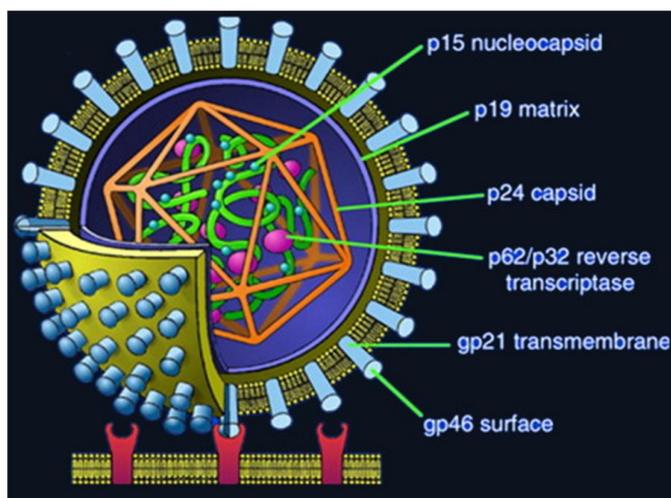
O primeiro relato brasileiro entre a L/ATL e o HTLV se deu em 1990. A primeira associação entre o mesmo vírus e a TSP/HAM realizada no Brasil foi feita em São Paulo no ano de 1989, onde Castro e colaboradores encontraram incidência de aproximadamente 38% de pacientes com mielopatia crônica. Em Belém do Pará, somente em 2002, Ishak e colaboradores, associaram três casos de TSP/HAM com o vírus linfotrópico humano de células T (NUNES, 2008). A partir de então, vêm sendo descrito diversos estudos em todas as regiões brasileiras e pesquisas realizadas no Norte do país, como as desenvolvidas pelo Núcleo de Medicina Tropical da Universidade federal do Pará (NMT/UFPA), ganha importância no meio científico.

A grande maioria dos estudos realizados no Brasil envolvendo a prevalência do HTLV provém de hemocentros. No sentido de realizar uma abordagem diferente, tal pesquisa descreve a soropidemiologia do referido vírus em comunidades residentes nas margens direita e esquerda do lago da usina hidrelétrica do município de Tucuruí/PA utilizando o método de diagnóstico imunoenzimático do tipo ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay), o que caracteriza uma abordagem com levantamento populacional e fornece conhecimento adicional do vírus linfotrópico humano de células T na região amazônica.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 ESTRUTURAGENÉTICA DO HTLV

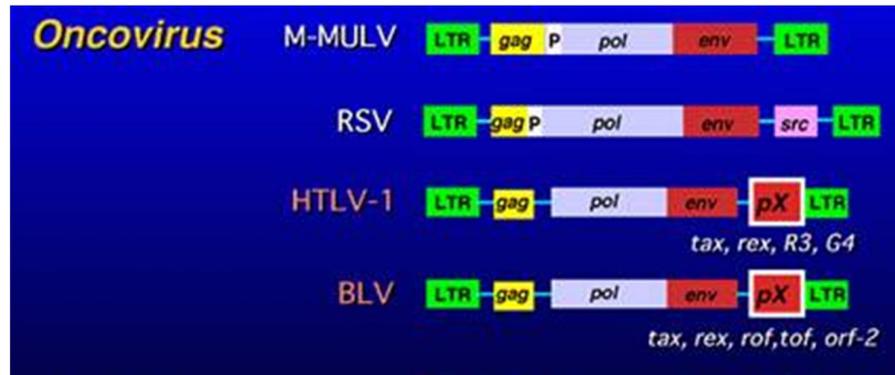
O HTLV é um retrovírus pertencente à família *Retroviridae*, subfamília *Oncovirinae* do tipo C e gênero *Deltaretrovirus*. Possui forma esférica de 80 a 100 nm. O envoltório externo bilipídico apresenta as glicoproteínas transmembrana gp21 e proteínas de superfície gp46. O nucleocapsídeo viral é formado pelas proteínas gag (p19, p24 e p15) e pelo genoma viral, o qual é constituído por duas fitas simples de RNA (figura 01) (VERDONCK et al, 2007).



**Figura 01:** Estrutura do HTLV

**Fonte:** <http://researchnews.osu.edu/archive/HTLV1%20cartoon.jpg>

A organização genômica do HTLV possui os genes estruturais *gag* (antígenos grupo específicos), *pol* (polimerase) e *env* (envelope), além de uma única estrutura conhecida como região *pX*, a qual codifica as proteínas  $p40^{\text{tax}}$ ,  $p27^{\text{rex}}$  e outras quatro com funções ainda não totalmente definidas, p12, p13, p21 e p30, mas que parecem estar implicadas na infectividade viral e na proliferação das células infectadas. O genoma viral ainda apresenta duas regiões nas extremidades, denominadas *LTR* (Long Terminal Repeats) (figura 02) (YASUNAGA; MATSUOKA, 2007; COSTA, 2010).



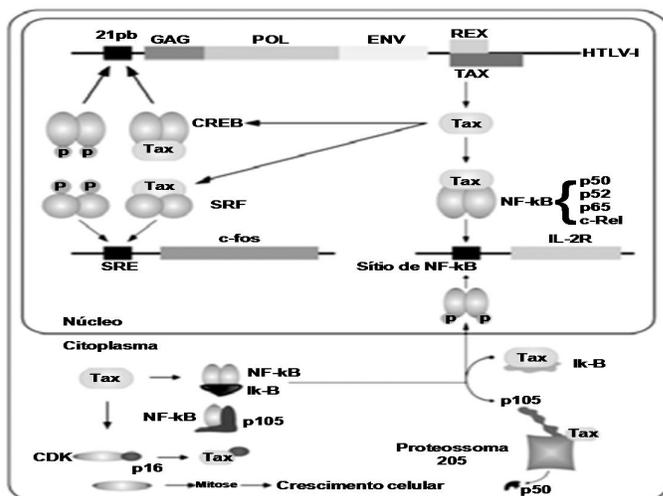
**Figura 02:** Organização genômica de Oncovirus com destaque ao HTLV.

**Fonte:** <http://evunix.uevora.pt>

As proteínas Tax e Rex são as principais proteínas com função reguladora do genoma viral, possuindo ações pleiotrópicas sobre genes virais e celulares (GRASSMANN et al, 2005). Tax potencialmente aumenta a expressão de genes virais por meio das LTRs virais e também estimula a transcrição de genes celulares por meio de vias de sinalização nuclear do fator kappa B (NF-kB), fator de resposta ao soro (SRF), proteína de ligação ao elemento de resposta ao AMP cíclico (*cyclic AMP response element-binding protein* – CREB) e proteína ativada-1 (AP-1). Tax interage com proteínas celulares que são fatores transcricionais ou moduladores de funções celulares. Além disso, Tax pode inativar p53, p16<sup>INK4A</sup> e MAD1 (mitotic arrest deficiente 1) (YASUNAGA; MATSUOKA, 2007). Isso pode ter um papel importante na transformação da célula infectada pelo HTLV e, portanto, na patogênese caracterizada por esta infecção, sendo a proteína Tax, essencial para a eficiência da expressão viral. Por outro lado, a expressão de Tax induz uma resposta imune, já que ela é o principal alvo dos linfócitos T citotóxicos (SANTOS, LIMA, 2005; CASSEB et al, 2006; YASUNAGA; MATSUOKA, 2007).

Diferenças no gene *pX* podem influenciar na carga viral em virtude de diferenças na habilidade de transativação da proteína Tax (NITTA et al, 2003), o que também pode influenciar no desenvolvimento da infecção. Diversos estudos mostraram que Tax induziu o aumento da expressão de diferentes genes relacionados com o crescimento celular, como os protooncogenes *c-fos*, *c-myc* e *erg*, fatores de crescimento ou seus receptores, como interleucina 1 (IL-1), interleucina 2 (IL-2), interleucina 3 (IL-3), interleucina 6 (IL-6), cadeia  $\alpha$  do receptor para IL-2 (IL-2R $\alpha$ ), c-sis (PDGF, fator de crescimento derivado de plaqueta), fator estimulante de colônias de macrófagocitócito (GM-CSF), fator de crescimento tumoral  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), proteína relacionada ao hormônio da paratireóide (PTHrP), vimetina

(proteína do citoesqueleto), complexo principal de histocompatibilidade de classe I (MHC-I), fator nuclear  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) e fator de necrose tumoral  $\beta$  (TNF- $\beta$ ). O único gene até então descrito como tendo a sua transcrição inibida pela Tax é o gene que codifica para a polimerase  $\beta$ , uma enzima envolvida no reparo do DNA (FERREIRA et al, 1997; SANTOS; LIMA, 2005) (Figura 03).



**Figura 03** – Representação esquemática das interações entre a proteína Tax do HTLV e fatores de transcrição da célula hospedeira. A ativação da seqüência de 21pb (enhancer 21-bp) do HTLV-I, do sítio de ligação do NF- $\kappa$ B e do SRE é mediada pela ligação de Tax a CREB, CREM, NF- $\kappa$ B, p50, p65, p52, c-Rel, I $\kappa$ B e NF- $\kappa$ B p105. Essa ligação desvia a regulação.

**Fonte:** SANTOS, LIMA, 2005.

Rex, também codificada na região pX, é uma fosfoproteína nuclear e atua como um regulador pós transcricional do genoma do HTLV ao controlar o processamento (*splicing*) do mRNA viral. A proteína Rex favorece o acúmulo de proteínas estruturais em detrimento das proteínas regulatórias, e um fino balanço entre a expressão e atividade de Tax e Rex pode ditar o estado de replicação viral nas células infectadas. Tax e Rex não apenas regulam a expressão viral, mas também podem interferir nas funções da célula hospedeira em diferentes níveis, afetando a transcrição e a tradução de vários genes celulares. Esses efeitos de Tax e Rex certamente são relevantes na patogênese das doenças associadas ao HTLV (SANTOS; LIMA, 2005; YASUNAGA; MATSUOKA, 2007).

O HTLV I e o HTLV II possuem organização genômica semelhante, sendo homólogos em cerca de 60%, porém a região pX possibilita a diferenciação entre ambos os tipos. Quando se analisa o mesmo tipo viral, a estabilidade genética entre as cepas é ainda

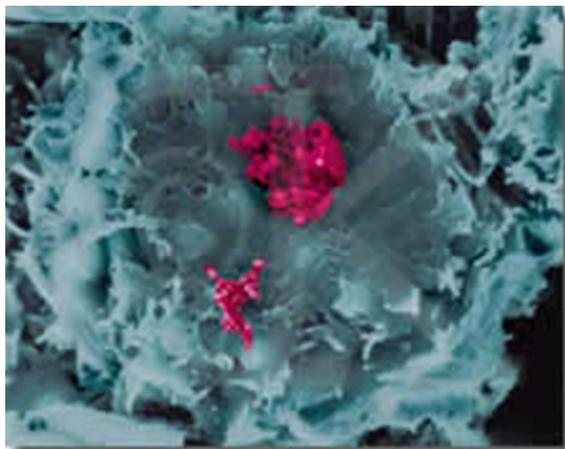
maior e estudos moleculares mostram que seu genoma não sofre muitas mutações (SEGURADO et al, 2002). No entanto, uma análise detalhada do genoma proviral demonstra que a região *LTR* do HTLV apresenta uma larga variabilidade entre diferentes isolados e por essa razão, as seqüências *LTR* são particularmente preteridas para a caracterização genotípica dos subtipos virais (KOMURIAN et al,1991;SEGURADO et al, 2002; SANTOS; LIMA, 2005; SEGURADO,2005).

São subtipos do HTLV-I: o cosmopolita/HTLV-Ia (Japão, Caribe, norte da África e América do Sul), o africano/HTLV-Ib (Zaire), o melanésio/HTLV-Ic (o mais divergente deles) e o HTLV-Id, subtipo da África central (NITTA et al, 2003; CALLATINI et al, 2005; MONTANHEIRO et al, 2007). A homologia da seqüência entre diferentes tipos de HTLV-II também é alta sendo conhecidos o HTLV-IIa e o HTLV-IIb (populações indígenas e urbanas brasileiras), HTLV-IIc e HTLV-IId. Foram descritos também o HTLV III e o HTLV IV na África central (VALLINOTO et al, 2002; ISHAK et al, 2003). Contudo, não existem evidências de que patologias particulares possam estar associadas aos diferentes subtipos (SOARES et al, 2001).

## 2.2 CICLO DE VIDA

Embora interajam de forma diversa com os hospedeiros, o HTLV-I e o HTLV-II têm morfologia e ciclo de replicação semelhantes e ambos possuem tropismo para linfócitos T (HALL et al, 1994; HOLLSBERG; HAFLER, 1993; SANTOS; LIMA, 2005). No entanto, o HTLV-I infecta preferencialmente linfócitos T CD4+, enquanto o HTLV-II tem tropismo para linfócitos T CD8+(SANTOS; LIMA, 2005; SEGURADO, 2005). Células da glia, dentríticas e endoteliais também podem ser infectadas pelo vírus, porém somente comprovado *in vitro* (ARAÚJO; SILVA, 2005).

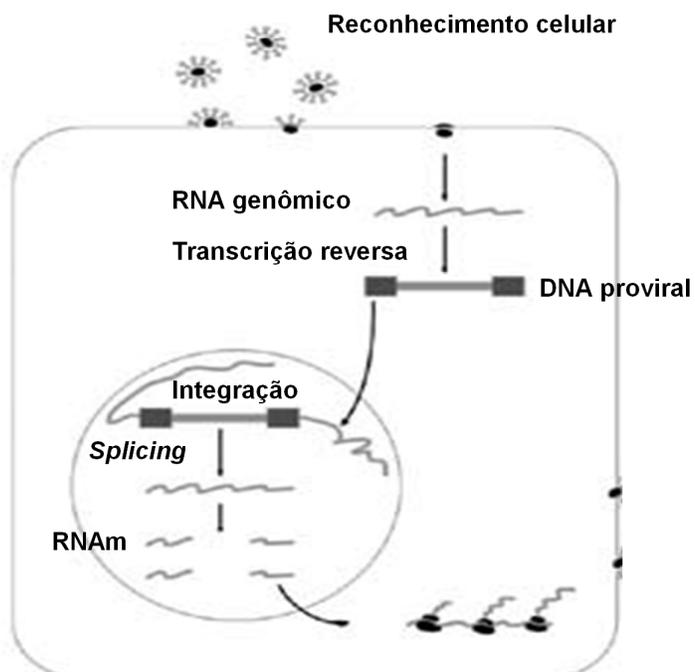
A adesão da partícula viral à superfície celular do hospedeiro e a penetração em seu interior ocorre entre as glicoproteínas do envelope viral e receptores específicos da superfície celular susceptível. Co-receptores de superfície celular específicos também facilitam a adesão e a entrada na célula (Figura 04).



**Figura 04:** Microscopia eletrônica do HTLV infectando a célula.

**Fonte:** <<http://www.htlv.com>>

Após essa interação, o vírus torna-se capaz de liberar todo o seu conteúdo no citoplasma. Neste, a fita simples de RNA viral é transcrita à DNA de fita dupla pela enzima transcriptase reversa, presente dentro do capsídio. A dupla fita de DNA linear migra para o núcleo e integra-se no genoma do hospedeiro pela ação de uma integrase viral (Figura 05) (SANTOS, LIMA, 2005; COSTA, 2010).



**Figura 05** - Representação esquemática do ciclo viral do HTLV-I

**Fonte:** SANTOS, LIMA, 2005.

Essa integração se faz de maneira aleatória, diferindo entre os infectados e permanecendo por toda a vida da célula. Os sítios de integração nas células infectadas determinam o padrão de proliferação durante a expansão clonal, que é a principal forma de expansão da infecção pelo HTLV (ARAÚJO, SILVA, 2005, 2006). Essa proliferação poderá ocorrer por:

- Integração policlonal: várias células infectadas criam diversos clones celulares e onde diversos sítios de integração proviral são encontrados.
- Integração oligoclonal: poucas células formam poucos clones e com presença de poucos sítios de integração proviral.
- Integração monoclonal: Ocorre a partir de uma única célula infectada.

Uma vez integrado, o provírus utiliza a maquinaria celular para a replicação do genoma, transcrição de genes, tradução de proteínas virais. Como último passo, o *core* viral é montado e o vírus é liberado diretamente para outras células por um processo mais ou menos simultâneo (NIKOLICH-ŽUGICH et al, 2004; SANTOS, LIMA, 2005). Assim, não se detectam partículas virais livres do HTLV no plasma ou fluidos biológicos dos infectados e é provável que o vírus infecte diferentes tipos de células, mas infecção produtiva é observada somente em poucas células de origem não linfóide (SOARES et al, 2001).

Se comparado ao vírus da imunodeficiência humana (HIV-I/II), o HTLV apresenta menor infectividade e período de incubação mais longo (SEGURADO, 2005; SOUZA et al, 2006).

### 2.3 HISTÓRICO

Os retrovírus foram descobertos há mais de oito décadas, porém por vários anos ficaram parcialmente esquecidos. Várias características biológicas foram estabelecidas ainda nas décadas de 60 e 70, como a enzima transcriptase reversa e a presença de DNA proviral em células germinativas. Mas, foi no final dos anos 70 que os retrovírus despertaram novo interesse e ocuparam lugar de destaque na ciência devido à descoberta dos oncogenes celulares relacionados a eles (SOARES et al, 2001).

Os vírus linfotrópicos de células T foram os primeiros retrovírus humanos descobertos pertencentes à subfamília Oncornavirus. O HTLV-I foi isolado pela primeira vez de células T derivadas de linfonodos e linfócitos do sangue periférico de um paciente com linfoma cutâneo. Além disso, foi o segundo retrovírus humano, após o HIV, a ser etiologicamente implicado em doença neurológica. Essa associação foi determinada quando um estudo conduzido na Martinica mostrou que 60% dos pacientes com paraparesia espástica tropical eram soropositivos para HTLV-I. Poucos anos depois, um segundo tipo de vírus linfotrópico T, o HTLV-II, foi isolado dos linfócitos de um paciente com leucemia de células pilosas (BARMAK et al, 2003).

Não há consenso sobre a gênese dos vírus HTLV-I/II. Vários estudos têm sido feitos tentando explicar sua origem através de pesquisas que enfatizem a heterogeneidade molecular observada entre os isolados virais de várias regiões. Retrovírus relacionados ao HTLV foram isolados de diversos primatas, na África e Ásia, sugerindo a possibilidade de transmissão enzoótica ao homem. Admite-se que a infecção em humanos se originou na África e foi levada à Ásia pela tripulação africana dos navios portugueses — e também tráfico de escravos — nos séculos XVI e XVII (PROIETTI, CARNEIRO-PROIETTI, 2006; CARNEIRO-PROIETTI et al, 2006), e da Ásia o vírus HTLV veio para a América através de migrações há cerca de 12.000 anos (GOTUZZO et al, 2000).

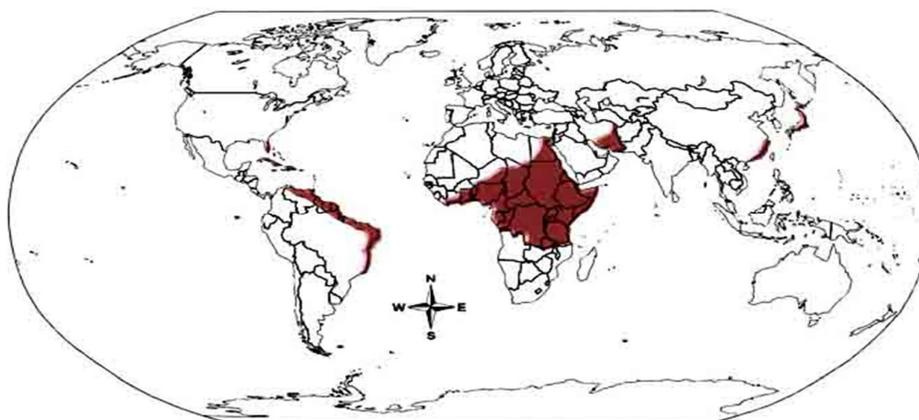
A partir da identificação do HTLV em bancos de sangue brasileiro, foi possível identificar pessoas por eles infectadas. Por este motivo, a triagem para o vírus linfotrópico humano em hemocentros no Brasil tornou-se obrigatória a partir de novembro de 1993 devido significativa prevalência média na população de doadores, eficiente transmissão via hemotransfusões e pela alta morbidade das doenças a ele associadas (SOARES et al, 2001).

Após a descoberta do HTLV, muitas informações foram acumuladas sobre sua epidemiologia descritiva, seu modo de transmissão e doenças a ele associadas; entretanto, muitos aspectos relacionados a sua patogênese ainda precisam ser esclarecidos (YASUNAGA; MATSUOKA, 2007) e por isso o histórico viral ainda terá muitos capítulos a serem escritos pelos pesquisadores do mundo inteiro.

## 2.4 EPIDEMIOLOGIA

Passado vários anos após a identificação do vírus linfotrópico humano de células T, um padrão epidemiológico se evidencia: o comportamento de "cluster", ou seja, tendência que o HTLV apresenta para se agrupar em diferentes regiões pelo mundo, havendo, dessa forma, variação da prevalência de acordo com a área geográfica analisada. O fato do vírus se apresentar de forma endêmica em grupos raciais diferentes parece refletir também a tendência de "cluster" da infecção e não uma predisposição genética. O fator genético, contudo, parece ser importante no desenvolvimento de patologias nos infectados (CATALAN-SOARES et al, 2005; SHINDO et al, 2004).

O HTLV-I é endêmico no sudoeste do Japão, na bacia Caribenha, África, América do Sul e ilhas da Melanésia. Estima-se que 15 a 20 milhões de pessoas estão infectadas por este vírus no mundo. Em algumas áreas, onde a infecção pelo HTLV-I é endêmica, a taxa de prevalência é tão alta quanto 15% da população geral (Figura 06) (BARMAK et al, 2003; SANTOS; LIMA, 2005; VERDONCK et al,2007).



**Figura 06:** Mapa mundi mostrando regiões endêmicas ao HTLV-I (em marrom). O vírus é particularmente prevalente no Japão, partes da América do Sul, partes da África e do Caribe.  
**Fonte:** <http://www.bioscience.org/2005/v10/af/1558/fig1.jpg>

As soroprevalências aumentam com a idade e em grupos de pessoas mais velhas as taxas são normalmente mais altas entre as mulheres. Doadores infectados pelo HTLV informam, freqüentemente, uma história de nascimento ou contato sexual com pessoas de países endêmicos (PROIETTI et al, 2005; CARNEIRO-PROIETTI et al, 2006; PROIETTI, CARNEIRO-PROIETTI, 2006).

No Brasil, o vírus está presente em todos os estados com prevalências variadas. Estimativas conhecidas apontam para aproximadamente 2,5 milhões de pessoas infectadas pelo HTLV-I, o que faz do Brasil o país com o maior número absoluto de casos no mundo, sendo, portanto, endêmico. O HTLV-II está também presente no país, sendo significativa a sua prevalência entre populações indígenas brasileiras (ISHAK et al, 2003; PROIETTI et al, 2005).

#### **2.4.1 HTLV na América do Sul**

A infecção pelo HTLV-I tem sido relatada em todos os países sul-americanos, com diferentes taxas de prevalência. A associação do HTLV-I e TSP/HAM foi bem documentada no Chile e, embora haja poucos estudos em hemocentros do país, alguns apontam taxa de 0,73% na população de doadores (CATALAN-SOARES et al, 2001).

Na Bolívia, alguns trabalhos enfocando a população descendente de japoneses provenientes de áreas de alta endemicidade, encontraram prevalências de 11 a 21%. Estudo de doadores de sangue e militares Hurtado evidenciou soroprevalências de 2,3% e 0,7%, respectivamente (CATALAN-SOARES et al, 2001).

Pesquisas de prevalência entre doadores de sangue da Argentina apontam taxas de 0,04 a 0,1%, no entanto em doadores de sangue da região de Jujuy, ao norte do país, os dados apontam para prevalências de 0,8% (39/4805) (BIGLIONE et al, 1999).

É provável que o vírus linfotrópico humano tenha vindo para o Brasil por uma dessas vias: 1 - HTLV-I/II já estava presente na população ameríndia nativa vinda da Ásia; 2 - via tráfico de escravos africanos. Essa rota se baseia em estudos filogenéticos realizados em populações étnicas da América do Sul; 3 - via imigração japonesa no início do século. Essa hipótese foi reforçada por estudo multicêntrico realizado nesses dois países, o qual evidenciou uma baixa variabilidade genômica entre os vírus encontrados; 4 - combinação das vias anteriores (OLINDO et al, 2006; PROIETTI, CARNEIRO-PROIETTI, 2006; OLIVEIRA; AVELINO, 2007; NUNES, 2008).

Por este motivo, a migração japonesa para o território brasileiro precisa ser considerada quando se estuda prevalência em algumas áreas onde vivem seus descendentes,

como a capital paulista e a capital paraense. Também é importante ter em mente as regiões de tráfico de escravos e as concentrações de população negra que se estabeleceram em algumas áreas, como nos estados da Bahia e do Maranhão (PROIETTI, CARNEIRO-PROIETTI, 2006).

No Brasil, o HTLV foi inicialmente descrito em 1986 por Kitagawa e colaboradores, em uma comunidade japonesa de Campo Grande (MS), com soroprevalência de 13% (OLIVEIRA, AVELINO, 2007). Trabalhos realizados em populações de risco para essa virose têm demonstrado a presença do HTLV com prevalências que variam de acordo com o grupo pesquisado e com a região geográfica do país. Estudos entre doadores de sangue mostram taxas diferentes, sendo que as prevalências mais elevadas são observadas nas regiões Norte e Nordeste (CATALLAN-SOARES et al, 2005). Pesquisa conduzida por Catallan-Soares et al (2005) nas capitais de todos os estados brasileiros mais o Distrito Federal mostrou maior soroprevalência para o HTLV nos estados do Maranhão, Bahia, Pará e Pernambuco, as quais foram muito superiores às aquelas encontradas nos estados de Santa Catarina e Rio Grande do Sul no sul do País (Quadro 01).

<b>Estados do Brasil</b>	<b>Soroprevalência/1000 pessoas</b>
<b>Norte</b>	
Acre	5,2
Amapá	7,1
Amazonas	5,3
Pará	9,1
Roraima	3,2
Rondônia	1,0
Tocantins	4,1
<b>Nordeste</b>	
Alagoas	5,6
Bahia	9,4
Ceará	5,8
Maranhão	10,0
Paraíba	3,6
Pernambuco	7,5
Piauí	2,1
Rio Grande do Norte	2,6
Sergipe	3,0
<b>Centro Oeste</b>	
Goiás	6,6
Mato Grosso	2,9
Mato Grosso do Sul	2,1
Distrito Federal	3,4
<b>Sudeste</b>	
Espírito Santo	1,6
Minas Gerais	6,6
Rio de Janeiro	4,7
São Paulo	3,2
<b>Sul</b>	
Paraná	2,4
Rio Grande do Sul	1,7
Santa Catarina	0,4

**Quadro 01**– Soroprevalência do HTLV I nas capitais dos estados do Brasil mais o Distrito Federal  
**Fonte:** CATALAN-SOARES *et al.* Heterogeneous geographic distribution of human T-cell lymphotropic viruses I and II (HTLV-I/II): serological screening prevalence rates in blood donors from large urban areas in Brazil. **Caderno de Saúde Pública**, 2005.

O HTLV-II é endêmico entre populações indígenas nativas das Américas, sendo que entre índios Kaiapós, habitantes da região norte brasileira, a prevalência do tipo II alcança 42% entre filhos de mães positivas. Análise filogenética do HTLV-II entre esses índios detectaram a infecção pelo subtipo II-a, o qual tem se disseminado para população não indígena do norte do Brasil e também para o México (PROIETTI, CARNEIRO- PROIETTI, 2006).

Segundo Nunes (2008), entre janeiro de 1999 e dezembro de 2003, foi observado uma diminuição de casos confirmados de HTLV (teste ELISA) no hemocentro do estado do Pará (HEMOPA), o qual em 1999 era de aproximadamente 5% e no final de 2003 reduziu para 2%. Segundo este mesmo autor, os casos soropositivos foram encaminhados ao ambulatório do Núcleo de Medicina Tropical da UFPA, dentre os quais 66,52% eram do sexo masculino, 49% tinham entre 20 e 49 anos e 1,81% evoluíram com linfoma cutâneo.

#### **2.4.2 HTLV na América Central**

A região do Caribe é reconhecida como endêmica para o HTLV-I desde 1982. A prevalência média na região é estimada em torno de 5%. Estudos conduzidos na Jamaica confirmam essa taxa em homossexuais masculinos (4,8%), pacientes de clínica de doenças sexualmente transmissíveis (5,7%) e pessoas que trabalhavam em atividades relacionadas com alimentos (6,1%). Já em ameríndios da Costa Rica, a prevalência encontrada foi de 8,0% (VALLE et al, 2001).

#### **2.4.3 HTLV na América do Norte**

Pesquisas realizadas nos EUA - onde a triagem para HTLV-I/II em doadores de sangue foi iniciada em 1988 - ainda não apontam soroprevalência para a população geral. Em 4,5 milhões de unidades de sangue doados, cerca de 0,016% se mostraram reagentes para o vírus linfotrópico pelo teste de ELISA e confirmado pelo teste Western Blot (WB) e/ou radioimunoprecipitação em gel de poliacrilamida (RIPA/PAGE). Entre os infectados, quando comparados aos doadores soronegativos, predominam mulheres, pacientes mais velhos, origem caribenha, história de cirurgia e de transfusão prévia ou ter tido parceiro sexual de áreas endêmicas para o HTLV. Entre índios Mayas, no México, foi encontrada a prevalência

de 0,23% para o tipo II do HTLV (CATALAN-SOARES et al, 2001; ARAÚJO; SILVA, 2005; NUNES, 2008).

#### **2.4.4 HTLV na Europa**

A infecção pelo vírus linfotrópico parece ser rara nessa região e, quando ocorre, é restrita a grupos específicos, como imigrantes de áreas endêmicas ou pessoas com comportamento de risco para retrovírus. Doadores de sangue deste continente, em geral, apresentam prevalência inferior a 0,001%. No entanto, nas pessoas de origem afro-caribenha a taxa eleva-se para 0,11% (2/1749). Pesquisa envolvendo gestantes na Inglaterra mostrou a presença do tipo I (0,4%) e do tipo II (0,01%) nessa população. Na Itália, em pacientes de clínicas de doenças sexualmente transmissíveis as taxas foram de 0,6% para o HTLV-I (CATALAN-SOARES et al, 2001).

#### **2.4.5 HTLV na Oceania**

Em Papua Nova Guiné foi encontrada na década de 90, uma prevalência de 14% em um grupo constatado, os Hagahai. A prevalência do vírus tipo I na Austrália, entre os doadores de sangue, foi de 1/100.000 na mesma década (WHYTE, 1997).

#### **2.4.6 HTLV na África**

Ao analisar os dados epidemiológicos do continente africano é preciso ter em mente a variação nos testes diagnósticos e os resultados sem confirmação. Além disso, esses resultados devem ser interpretados com cautela em vista das limitações de recursos diagnósticos do continente e a presença de outras infecções, como por exemplo, a malária, a qual pode interferir nos resultados. Parece haver uma tendência para aumento da prevalência no sentido norte-sul, conforme pesquisas realizadas em alguns países de tal continente. No entanto, a franca predominância do HTLV-I na África reflete as prevalências elevadas em homens (4,6%) e mulheres (12,4%) com mais de 50 anos na Guiné Bissau (ARAÚJO; SILVA, 2005).

#### 2.4.7 HTLV na Ásia

O Japão foi a primeira região a ser identificada como endêmica para o vírus linfotrópico humano de células T, com taxas de prevalência que variam de 0% a 37%, sendo as áreas Shikoku, Kyushu e Okinawa, localizadas no sudoeste do país, as que apresentam maiores índices. É do Japão que provém o maior número de dados sobre aspectos epidemiológicos e clínicos relacionados ao HTLV-I (ARAÚJO; SILVA, 2005).

Estudo envolvendo voluntários saudáveis, gestantes e pacientes com oftalmopatias na cidade de Kanto, as prevalências encontradas para o HTLV-I foram respectivamente de 0,8% (42/5336), 0,6% (16/2683) e 2,3% (49/2110). Pesquisas realizadas em outros países da Ásia (Coreia, China) não revelaram áreas endêmicas e os casos encontrados tinham japoneses como ancestrais. Trabalho conduzido na ilha Kinmem, localizada entre Taiwan e China, onde foram avaliados sorologicamente 3010 voluntários acima de 30 anos — o que representa 68% da população da ilha — apontou taxas de 0,56% e 0,87% para os sexos masculino e feminino, respectivamente. Prevalência de 60% para o HTLV-II foi encontrada em usuários de drogas injetáveis no Vietnã do Sul (CATALAN-SOARES et al, 2001).

#### 2.5 PATOLOGIAS ASSOCIADAS AO HTLV

Ainda não se sabe porquê a infecção pelo HTLV na maioria dos indivíduos resulta em uma infecção assintomática (cerca de 98%), enquanto poucos adquirem a doença. Também não está totalmente claro o motivo pelo qual alguns indivíduos desenvolvem paraparesia espástica tropical/mielopatia associada ao HTLV-I (TSP/HAM) e outros, a Leucemia/Linfoma de células T (L/ATL) (KAMIHIRA et al, 2003). No entanto, naqueles que desenvolvem a patologia, pode-se afirmar que o HTLV-I é o agente etiológico da L/ATL (YASUNAGA; MATSUOKA, 2007) e da TSP/HAM (MACÊDO et al, 2004). Recentemente, muitas outras condições clínicas tem sido consideradas como associadas ao HTLV, incluindo as doenças inflamatórias pulmonares (MIYAZATO et al, 2000).

Komurian et al (1991), tentaram relacionar o desenvolvimento de TSP/HAM e L/ATL com variações específicas nos genes *LTR*, *env* e *pX* estudando um número pequeno de indivíduos (quatro japoneses, dois habitantes da Costa do Marfim e dois caribenhos), porém

concluíram que as duas distintas patologias não estavam relacionadas às mutações específicas nas seqüências analisadas.

Em 1999, Beby-Defaux et al, analisaram a seqüência das regiões *LTR* e *pX* de 15 indivíduos com diferentes patologias associadas ao HTLV-I (quatro com TSP/HAM e síndrome de Sicca, dois com síndrome de Sicca, um com TSP/HAM, quatro com L/ATL e quatro indivíduos assintomáticos), porém não relacionaram nenhuma mutação com o desenvolvimento dessas patologias.

Furukawa et al (2000), através da análise da seqüência do gene *tax* do HTLV-I de 61 pacientes com TSP/HAM, 55 com L/ATL e 62 assintomáticos, classificaram as mutações observadas no gene *tax* em dois subgrupos: *taxA* (seqüências que apresentavam quatro mutações específicas) e *taxB* (seqüências que não apresentavam tais mutações). Comparando a análise filogenética do gene *LTR* com a análise filogenética do gene *tax*, observaram que o subgrupo *taxA* era relacionado ao subtipo cosmopolita transcontinental, e o subgrupo *taxB* era relacionado ao subtipo cosmopolita japonês. Analisando todos os isolados dos subgrupos *taxA* e *taxB*, confirmaram que o *taxA* é mais freqüente em pacientes com TSP/HAM do que em pacientes assintomáticos. Além disso, foi feita a comparação do resultado da carga proviral com as mutações *taxA* e *taxB*, porém não foi encontrada uma diferença significativa.

Alguns estudos demonstraram que uma grande parte da população japonesa é portadora do vírus, porém o risco estimado para desenvolver L/ATL é de 2% a 4%, enquanto o risco para o desenvolvimento de mielopatia é de 0,25%. Não há dados no Brasil indicando a percentagem exata de indivíduos portadores e nem a quantidade destes que evoluem para alguma forma clínica associada ao HTLV. Os vírus isolados de pacientes com L/ATL e TSP/HAM são semelhantes e, portanto, fatores próprios do hospedeiro, incluindo o sistema HLA, devem ser importantes para determinar as manifestações da infecção (SANTOS; LIMA, 2005).

### **2.5.1 Complexo neurológico**

Uma grande variedade de manifestações neurológicas tem sido descritas em indivíduos infectados pelo HTLV-I, embora a mais comum delas seja a paraparesia espástica tropical/mielopatia associada ao HTLV-I. No entanto, em um número expressivo de casos, o

que se observa é a associação de várias manifestações além da mielopatia propriamente dita, em um mesmo paciente. Daí o termo Complexo Neurológico associado ao HTLV-I (CARNEIRO-PROIETTI et al, 2002; BEST et al, 2006) (Quadro 02).

<b>Síndrome</b>
Doença do neurônio motor
Neuropatia periférica
Disautonomia
Ataxia cerebelar
Disfunção cognitiva

**Quadro 02:** Patologias neurológicas associadas ao HTLV

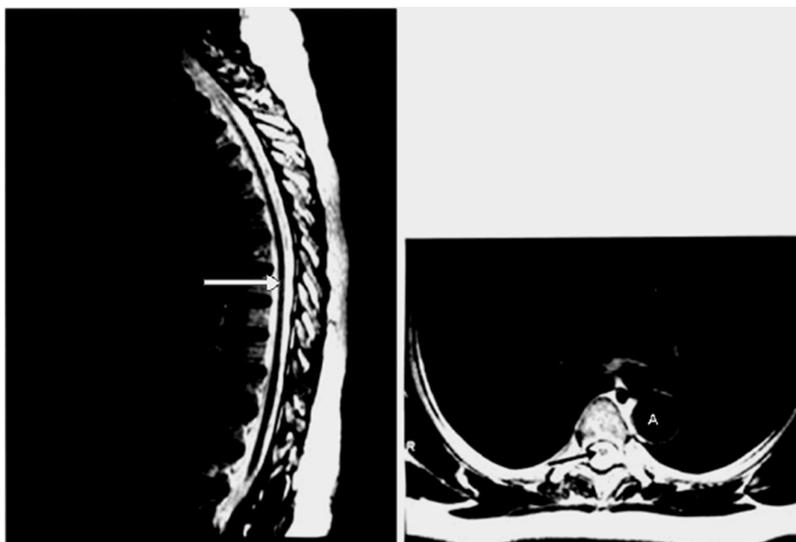
**Fonte:** Adaptado de NUNES, 2008.

A TSP/HAM foi descrita inicialmente em 1985, na Martinica, Jamaica e Colômbia, após a constatação da presença de anticorpos antiHTLV-I no soro de mais de 60% dos pacientes com paraparesia espástica tropical (TSP). No ano seguinte foi descrita no Japão com a denominação de mielopatia associada ao HTLV-I (HAM). Somente em 1988, por concluírem que se tratava de uma mesma doença, foi reconhecida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e denominada de TSP/HAM (SANTOS et al, 2009).

A Paraparesia espástica tropical é uma doença crônica, de início insidioso e progressivo sem períodos de remissões (NUNES, 2008). Apresenta-se como uma síndrome de desmielinização, caracterizada por fraqueza progressiva dos membros inferiores, espasticidade e hiperreflexia. Nos indivíduos infectados observa-se uma alta frequência de dor lombar, leves sintomas sensitivos (perda ou redução da sensibilidade superficial e/ou profunda) e incontinência urinária. No processo de evolução da patologia surge constipação intestinal, diminuição da libido e da potência sexual. Afeta frequentemente mais as mulheres que os homens na proporção aproximada de 3:1, acometendo indivíduos predominantemente na 4ª e 5ª décadas de vida e raramente antes dos 20 ou após os 70 anos. Tem sido observado que aproximadamente 10 anos após a instalação da doença, cerca de 30% dos pacientes estão paraplégicos e confinados ao leito (SANTOS et al, 2009).

A TSP/HAM possui como característica marcante o comprometimento da medula torácica inferior. Tem sido descrito um processo de degeneração da substância branca

associado a um forte evento inflamatório com pouco envolvimento da substância cinzenta. Nos casos mais avançados ou de longa duração predomina a degeneração sobre o processo inflamatório com a substituição do padrão celular por um padrão mais atrofico - atrofia medular de moderada à grave e espessamento das meninges (figura 07) (SILVA; ARAÚJO, 2004).



**Figura 07** – Ressonância nuclear magnética da coluna vertebral. Nos cortes sagital e axial (imagem ponderada em T2) observa-se a atrofia da medula espinhal (setas) que encontra-se rodeada pelo líquido cefalorraquidiano (em branco). CV = corpo vertebral; A=aorta.

**Fonte:** <http://www.scielo.br/img/fbpe/rsbmt/v35n4/a15fig02.gif>

Os tratos córtico-espinais (vias piramidais) são os mais acometidos (originam-se no córtex cerebral e conduzem impulsos nervosos aos neurônios motores da coluna anterior da medula espinhal, constituindo-se nos principais feixes de fibras responsáveis pela motricidade voluntária no homem), apresentando-se clinicamente com paraparesia espástica, sinais de liberação piramidal (como sinal de babinsk positivo, clônus, hiperreflexia) e etc. Há também acometimento dos tratos espino-cerebelares (responsável pela propriocepção inconsciente) e espino-talâmico (dor e sensação térmica). O envolvimento das colunas posteriores, principalmente do trato grácil - neurônios sensitivos oriundos dos gânglios espinais - resulta em alterações da propriocepção consciente da perna. Nos nervos periféricos há presença de infiltrados linfocitário perivascular ao redor do epineuro e menos intenso no endoneuro, correspondendo a uma neuropatia periférica com sinais de desmielinização e degeneração axonal nos casos de longo curso (CASSEB, OLIVEIRA, 2000; RIBAS, MELO,

2002; MENNA-BARRETO et al, 2004; GRINDSTAFF, GREENER, 2005; ARAÚJO, SILVA, 2006; NUNES, 2008).

Os distúrbios da marcha, a fraqueza, o enrijecimento dos membros inferiores e o comprometimento do equilíbrio dinâmico constituem os principais sinais e sintomas de apresentação da doença. Todos os grupos musculares podem ser acometidos, de maneira a tornar a marcha com velocidade diminuída, além de resultar em grande dispêndio energético. O grau de espasticidade torna-se, portanto, o principal fator limitante, havendo restrição da deambulação e o paciente necessitará de auxílio progressivo à marcha como cajados, bengalas e andadores. A cadeira de rodas representa o estágio final da evolução (CASTRO-COSTA et al, 2006).

As alterações sensoriais nem sempre acompanham o quadro motor mas, com frequência, há relato de disestesias e parestesias ao longo dos membros inferiores, predominantemente distais. A dor em região dorso-lombar constitui também sintoma comum; correlaciona-se, às vezes, aos dermatômos acometidos ou manifesta-se com raquialgia ou dor segmentar. Pode-se observar hipoestesia tátil-dolorosa abaixo do nível da lesão, além de perda da noção de posição segmentar dos membros inferiores e alterações da sensibilidade vibratória (hipoestesia ou apalestesia). A disfunção erétil no homem pode ocorrer precocemente; se não, ela ocorrerá com a evolução da doença. (RIBAS; MELO, 2002).

Embora o envolvimento da medula cervical não seja habitual, é possível encontrar hiperreflexia tendinosa em membros superiores, associada ao sinal de Hoffmann, porém, raramente, há alteração da força motora. Em relação às funções corticais superiores, revela-se incomum o encontro de déficit cognitivo (RIBAS; MELO, 2002).

O comprometimento da bexiga depende do estágio evolutivo da doença, podendo os sintomas de disfunção autonômica anteceder, serem concomitantes ou manifestar-se tardiamente (ANCONA; LEITÃO, 2005). É Mais comum a bexiga hiperreflexa, de pequena capacidade, com baixa complacência e altas pressões intravesicais. Associa-se, com frequência, dissinergia detrusora esfínteriana que representa fator complicador do esvaziamento vesical, produzindo jato urinário fraco, ou intermitente, ou mesmo a impossibilidade de micção. As manobras de Valsalva e de Credé, realizadas a intervalos variados, auxiliam o esvaziamento vesical. As infecções urinárias de repetição, a litíase do

trato urinário e até quadros graves de pielonefrite crônica ou de insuficiência renal, constituem complicações comuns (RIBAS; MELO, 2002).

A constipação intestinal progressiva também encontra explicação na lesão das raízes sacrais (ANCONA; LEITÃO, 2005). O intestino neuropático provoca grande desconforto: constipação/obstipação, formação de fecalomas, distensão e timpanismo abdominal, doença procto-hemorroidária e incontinência fecal constituem achados corriqueiros. Ao processo de reeducação vesical associam-se estímulos ao funcionamento intestinal de forma a otimizar o esvaziamento. As dietas ricas em fibras e laxativas, as massagens abdominais e o estímulo dígito-anal auxiliam no tratamento da constipação (RIBAS; MELO, 2002).

Apesar de alguns aspectos da fisiopatologia do vírus ainda serem desconhecidos, admite-se três hipóteses para explicar o papel do HTLV-I no desenvolvimento da TSP/HAM. A primeira hipótese aponta para um mecanismo de citotoxicidade direta, onde células T citotóxicas CD8+, específicas para antígenos do HTLV-I, cruzariam a barreira hematoencefálica e destruiriam, por mecanismos citotóxicos diretos ou via produção de citocinas, as células da glia infectadas pelo HTLV-I. A segunda hipótese, denominada de autoimune, aponta para um processo de mimetismo molecular no qual a semelhança entre uma proteína neuronal (ribonucleoproteína nuclear heterogênea, hnRNP-A1) do hospedeiro e a mais importante proteína do vírus, o antígeno Tax, acarretaria um processo inflamatório de auto-imunidade com lesão neuronal. A terceira e última hipótese, a mais aceita de todas, também denominada de dano circundante ou “*bystander*” envolveria os linfócitos T CD4+ infectados e os linfócitos T CD8+ específicos para a proteína viral Tax, que juntos atravessariam a barreira hematoencefálica e produziram grande quantidade de citocinas pró inflamatórias levando a um processo de intensa inflamação e destruição tecidual. Dando suporte a esta hipótese estão os estudos que mostram que mediadores potencialmente inflamatórios (citocinas, quimiocinas e metaloproteinases), quando produzidos em altas concentrações em locais como no tecido nervoso, podem ser altamente tóxicos (SANTOS et al, 2009).

Pesquisas conduzidas em diferentes populações sugerem que fatores do vírus e fatores genéticos do hospedeiro influenciam na apresentação clínica da infecção. Entre eles, estão sendo investigados: a expressão do gene viral (em particular, a expressão do gene

transativador *tax* e a expressão da proteína *tax*), o polimorfismo genético, a carga proviral e a resposta imune do hospedeiro (SANTOS et al, 2009).

### 2.5.1.1 Fatores Virais

Considerada a mais importante proteína regulatória do vírus, *tax* é essencial para a replicação viral e para a transformação celular. Alguns poucos estudos demonstraram a existência de variantes específicas do HTLV-I, onde substituições de nucleotídeos no gene *tax* do HTLV-I seriam consideradas como fatores de risco para o desenvolvimento da TSP/HAM (KUBOTA et al, 2007).

### 2.5.1.2 Genética do Hospedeiro

Na infecção pelo HTLV-I observa-se intensa resposta dos Linfócitos T citotóxicos (LTC) direcionada principalmente para a proteína viral *tax* e tem sido sugerido que a eficiência da resposta destas células é um importante determinante da patogênese neurológica. Adicionalmente tem sido descrito que uma alta carga proviral é um importante fator de risco para o desenvolvimento de TSP/HAM. Como a resposta dos LTC específicos para antígenos do vírus apresenta uma variação individual, sugeriu-se que fatores genéticos (haplótipos do complexo principal de histocompatibilidade humana - *Human Leukocyte Antigen, HLA*) do hospedeiro poderiam estar implicados no controle da carga proviral do HTLV-I e, portanto, influenciariam na susceptibilidade ou resistência à TSP/HAM (SANTOS et al, 2009).

Estudos imunogenéticos, realizados com populações específicas no Japão, levantaram a hipótese de que uma forte resposta dos LTC restrita ao HLA classe I controlaria a carga proviral e contribuiria para diminuir o risco da TSP/HAM (SANTOS et al, 2009). Jeffery et al (2000), descreveram que alelos do HLA classe I (HLA-A\*-02 e HLA-Cw\*-08) estavam associados com uma redução da carga proviral em portadores assintomáticos e uma menor chance de desenvolvimento de TSP/HAM. Como os genes do HLA classe I determinam a especificidade dos LTCs, estas observações sugerem que estes alelos restringem os linfócitos T que são particularmente eficientes em destruir as células infectadas pelo HTLV-I, dando suporte a idéia de que a resposta dos LTCs é um importante determinante de risco para a TSP/HAM.

### **2.5.1.3 Carga Proviral**

Na infecção pelo HTLV-I, uma alta carga proviral tem sido proposta como o mais importante fator de risco para o desenvolvimento de TSP/HAM, pois é bem documentado que a alta carga proviral tanto no sangue periférico quanto no líquido de pacientes com TSP/HAM é significativamente mais elevada do que a carga proviral dos portadores assintomáticos do vírus (CASTRO-COSTA et al, 2005). Nagai et al (1998), descreveram na população japonesa uma mediana da carga proviral aproximadamente 16 vezes maior nos pacientes com mielopatia do que nos portadores assintomáticos do vírus.

Estudos recentes mostram que a carga proviral do HTLV-I e o risco de desenvolver TSP/HAM são influenciados pela eficiência da resposta imune celular contra o vírus. Indivíduos apresentando uma resposta eficiente dos LTC específicos contra Tax conseguem manter a população de células infectadas em equilíbrio, reduzindo a carga proviral, enquanto que em indivíduos com uma resposta pouco eficiente, a carga viral se manteria alta e os LTCs constantemente estimulados, o que produziria um excesso de mediadores inflamatórios como Interferon gama (IFN- $\gamma$ ) e Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) (SANTOS et al, 2009).

### **2.5.1.4 Resposta Imune**

Uma vez infectadas pelo HTLV-I, as células T proliferam, aumentam a expressão constitutiva de IL-2R e como consequência ocorre uma grande produção de citocinas envolvidas na manutenção e proliferação celular. Tax estimula e regula a expressão de genes virais e celulares interagindo com fatores de transcrição celular e moléculas de sinalização que induzem a proliferação espontânea dos linfócitos T e consequente produção de várias citocinas (YOSHIDA, 2001).

O envolvimento das células T CD4+ infectadas, como células produtoras de citocinas do tipo 1, e participantes da imunopatogênese da TSP/HAM foi extensivamente publicado em estudos que mostraram um aumento da produção de IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , GM-CSF e IL-1 pelas células T CD4+ de pacientes com TSP/HAM. Outro estudo desenvolvido pelo grupo do Serviço de Imunologia da Universidade Federal da Bahia mostrou que apesar da grande variabilidade de produção individual de citocinas, os pacientes com TSP/HAM

apresentavam concentrações significativamente mais elevadas de IFN- $\gamma$  do que os portadores assintomáticos do vírus, demonstrando a presença de uma intensa e exagerada resposta imune celular inflamatória nestes pacientes, sugerindo que células T com perfil Th1, mais do que células Th2, predominam na população de células T CD4+ dos pacientes com TSP/HAM (SANTOS et al, 2009).

Na infecção pelo HTLV-I, a resposta desencadeada por células T CD8+ é reconhecida como um evento importante no desenvolvimento da TSP/HAM. Estas células estão cronicamente ativadas e a maioria reconhece a proteína viral Tax. A ativação dos linfócitos T CD8+ específicos para Tax induz uma intensa produção de citocinas pró-inflamatórias e este fenômeno parece estar diretamente envolvido no desenvolvimento da TSP/HAM (YOSHIDA, 2001).

Linfócitos T CD4+ e CD8+ infectados pelo HTLV-I presentes no sangue periférico são capazes de infiltrar a medula espinhal e produzir citocinas pró-inflamatórias. Estudos avaliando a capacidade das células T CD4+ de pacientes com TSP/HAM, de migrar e atravessar a barreira hematoencefálica demonstrou que estas células têm uma atividade transmigratória significativamente maior do que as células de portadores assintomáticos ou controles e que apresentam uma função Th1 ativada, demonstrando um papel importante no desenvolvimento do processo patológico que se desenvolve no cordão medular dos pacientes com TSP/HAM (FURUYA et al, 1997).

Além das citocinas pró-inflamatórias, as quimiocinas, pequenas proteínas envolvidas no tráfego normal dos leucócitos e no recrutamento de leucócitos para sítios de lesão, têm sido reconhecidas por contribuir para a resposta inflamatória observada na TSP/HAM (GUERREIRO et al, 2006). Estudos desenvolvidos pelo grupo do Serviço de Imunologia da Universidade Federal da Bahia demonstraram que CXCL-9 e CXCL-10, quimiocinas reconhecidas como importantes no recrutamento de células Th1, estavam aumentadas no soro de pacientes com TSP/HAM quando comparadas com os portadores assintomáticos do HTLV-I ou controles, sugerindo que a presença destas moléculas pode levar a um aumento no recrutamento de fatores pró-inflamatórios para o tecido medular, contribuindo para os danos observados no desenvolvimento da mielopatia.

Em indivíduos saudáveis, subpopulações de células T CD4+CD25+, denominadas de células T regulatórias (*T reg cells*) são capazes, entre outras funções, de suprimir a proliferação e produção de citocinas tanto de células T CD4+ quanto de células T CD8+. Estas células são fenotipicamente similares a células ativadas e podem ser identificadas pela expressão intracelular de Foxp3, um regulador de transcrição gênica. Quando comparados com portadores assintomáticos, células T CD4+CD25+ de pacientes com TSP/HAM apresentam uma expressão reduzida de Foxp3 e esta redução está associada com a perda da função supressora destas células. Adicionalmente, foi demonstrado que o aumento da expressão do gene tax, é capaz de reduzir a função supressora das células T CD4+CD25+ de controles saudáveis (YAMANO et al, 2005).

Yamano et al (2005) sugerem que na TSP/HAM, a ativação persistente da resposta imune induzida por Tax, estaria associada a uma diminuição da expressão de células T CD4+CD25+ Foxp3+ com função supressora e a um acúmulo da população de células T CD4+CD25+Foxp3-, capazes de exacerbar o processo patogênico da TSP/HAM. Estes autores demonstraram que nos pacientes com mielopatia associada ao HTLV-I ocorre um aumento da sub-população de células T com o fenótipo de CD4+CD25+CCR4+Foxp3- produtoras de IFN- $\gamma$ , que se correlacionam com a severidade da TSP/HAM.

#### **2.5.1.5 Diagnóstico**

Com relação aos critérios de diagnóstico, em 2006 neurologistas de vários países reavaliaram os parâmetros elaborados pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e propuseram um modelo para diagnosticar a TSP/HAM (Quadro 03) (CASTRO-COSTA et al, 2006).

**Definitivo:**

Paraparesia espástica progressiva não remissiva com suficiente marcha prejudicada percebida pelo paciente. Sinais e sintomas sensoriais podem ou não estar presentes. Quando presentes permanecem sutis e sem um sinal sensório definido. Sinais e sintomas esfinterianourinário e anal podem ou não estar presentes.

Presença de anticorpos contra o HTLV I em soro e líquido cefalorraquidiano (LCR) confirmado por Western Blot e/ou um PCR positivo para HTLV I em sangue e/ou LCR.

Exclusão de outras doenças que lembrem TSP/HAM.

**Provável:**

Apresentação monossintomática: espasticidade ou hiperreflexia em membros inferiores ou sinal de babinsk positivo isoladamente com ou sem sinais e sintomas sensoriais sutis ou bexiga neurogênica somente confirmada por teste urodinâmico.

Presença de anticorpos contra o HTLV I em soro e/ou LCR confirmado por Western Blot e/ou um PCR positivo para HTLV I em sangue e/ou LCR.

Exclusão de outras doenças que façam alusão à TSP/HAM.

**Possível:**

Apresentação clínica completa ou incompleta.

Presença de anticorpos do HTLV I em soro e/ou LCR confirmado por Western Blot e/ou um PCR positivo para HTLV I em sangue e/ou LCR.

Doenças que façam alusão à TSP/HAM sem serem excluídas em diagnóstico diferencial.

**Quadro 03:** Níveis de critérios diagnósticos para TSP/HAM.

**Fonte:** Adaptado de NUNES, 2008.

Os estudos de neurofisiologia alteram-se de acordo com o estágio evolutivo da doença. O potencial evocado motor diagnostica danos ao trato córtico-espinal, indicando a região medular mais acometida. O potencial evocado somatosensitivo revela o comprometimento do funículo posterior. A eletroneuromiografia avalia o envolvimento do sistema nervoso periférico, identificando os padrões axonal e/ou desmielinizante (CASTRO-COSTA et al, 2005; FARIAS; BUCHALLA, 2005; GRINDSTAFF; GREENER, 2005).

Entre os métodos de imagem, a ressonância nuclear magnética destaca-se na investigação de lesões cerebrais e medulares, sendo a atrofia medular a lesão mais freqüente (Figura 06). Este método também facilita o diagnóstico diferencial com outras patologias (fraturas, hérnia de disco, neoplasias, mielorradiculopatia da esquistossomose) (NOSE et al,

2006). No entanto, como a doença geralmente manifesta-se clinicamente a partir da quarta década de vida, outras doenças degenerativas dificultam o diagnóstico da mielopatia do HTLV-I ao se apresentarem com sinais e sintomas semelhantes (Quadro 04) (RIBAS; MELO, 2002).

Mielopatias	Doenças
Inflamatórias	
auto imunes	do colágeno (LES, vasculite)
Mielites transversas	esclerose múltipla vasculites idiopáticas (50%)
Tumorais	tumores primários e metastásicos
Nutricionais	deficiência de vitamina B <sub>12</sub>
Degenerativas	compressão medular (discopatias,...)
Vasculares	mal formações artero-venosas isquemia e infarto
Infecciosas	espondilo-discite (tuberculose, sífilis,..)
Parasitárias	esquistossomose, cisticercose, toxoplasmose
Virais congênitas	HIV, citomegalovírus, herpes
Outras	atrofia espinhal primária

**Quadro 04** – Doenças consideradas como diagnóstico diferencial da mielopatia associada ao HTLV-I.  
Fonte: RIBAS, MELO, 2002.

### 2.5.2 Leucemia/Linfoma de Células T do Adulto

Foi descrita pela primeira vez em 1977, no Japão, por Takatsuki. Manifesta-se ao longo da vida em aproximadamente 2,5% dos portadores do HTLV-I, sendo um pouco mais freqüente nos homens (3% a 5%) do que nas mulheres (1% a 2%). Em regiões onde a infecção é endêmica entre as crianças, acomete principalmente as pessoas na faixa etária de 60 anos, o que caracteriza como longo o período que se estende desde a infecção até o aparecimento da doença (OLIVEIRA; AVELINO, 2007). Ainda assim, devido à superposição de sinais clínicos com outras patologias linfoproliferativas (leucemia linfóide crônica, síndrome de Sézary e linfomas), a L/ATL possivelmente permanece subdiagnosticada em vários países do mundo, inclusive no Brasil (TAKATSUKI, 2005).

A L/ATL é uma entidade clínico-patológica distinta em que as células T malignas periféricas infiltram vários órgãos, como pele, baço, fígado e pulmões. Apresenta-se clinicamente com lesões infiltrantes na pele, adenopatia periférica, hepatoesplenomegalia, lesões ósseas líticas e hipercalcemia (OLIVEIRA; AVELINO, 2007; BRAND et al, 2009).

Têm sido descritas quatro formas clínicas: leucêmica, linfomatosa, crônica e *smoldering*. As duas primeiras são as formas agudas, geralmente muito agressivas e letais com uma média de sobrevida de seis a dez meses. A forma clínica leucêmica caracteriza-se por apresentar linfocitose atípica e hipercalcemia, ao passo que a linfomatosa é praticamente semelhante a outros linfomas não-Hodgkin, exceto por apresentar hipercalcemia e lesões de pele. A forma crônica apresenta sobrevida média de 24 meses, uma contagem de linfócitos-T superior a  $3.500/\text{mm}^3$ , lesões de pele e infecções oportunistas como pneumonia por *Pneumocystis carinii*, infestação persistente por *Strongyloides stercoralis* e escabiose crostosa crônica. A forma *smoldering* se caracteriza por apresentar menos que  $4.000$  linfócitos/ $\text{mm}^3$ , mais de 5% de linfócitos-T maduros anormais, lesões cutâneas freqüentes resistentes ao tratamento e com sobrevida média de 42 meses. A forma *smoldering* é um estágio entre o portador assintomático e aquele que apresenta a monoclonalidade. Tanto a forma crônica quanto a *smoldering* podem evoluir para as formas agudas (OLIVEIRA; AVELINO, 2007; YASUNAGA; MATSUOKA, 2007).

No Japão, a forma clínica aguda leucêmica é a mais freqüente, com 57% dos casos. A linfomatosa e a crônica correspondem a 19% e a *smoldering* a 5% (OLIVEIRA; AVELINO, 2007).

Níveis elevados de cálcio séricos e de desidrogenase láctica, idade superior a 40 anos e lesões múltiplas tem sido associados à curta sobrevida média, independentemente da forma clínica inicial. Outros fatores prognósticos como alta taxa proliferativa de linfócitos avaliada pelo anticorpo monoclonal Ki-67, fenótipos aberrantes (CD4-/CD8+ ou CD4/CD8-), integração proviral defectiva e deleção de genes de supressão tumoral como *p15/p16*, tem sido identificados como indicadores de mau prognóstico (TAKATSUKI, 2005).

Não existem evidências de que o tratamento agressivo vá prolongar a fase crônica da doença. Nos casos com lesões de pele, a fotoquimioterapia extracorpórea é usada com benefícios promovendo a regressão das lesões, porém, não evita a transformação em forma

aguda posteriormente. Embora seja patologia bastante agressiva e de evolução fatal, a L/ATL nas formas aguda e o linfoma não respondem a longo prazo às combinações quimioterápicas agressivas (YASUNAGA; MATSUOKA, 2007).

### 2.5.3 Manifestações oftalmológicas

Diversas manifestações oftalmológicas têm sido descritas em pessoas infectadas pelo HTLV-I, mas, estudos clínicos, soropidemiológicos e virológicos têm apontado uma uveíte (inflamação da úvea ocular formado pela íris, pelo corpo ciliar e coróide) endógena (HAU - HTLV-I associated uveitis), como a terceira entidade clínica mais freqüente associada ao vírus HTLV-I (ARAÚJO; HALL, 2004; ASQUITH; BANGHAN, 2008).

A HAU está relacionada à presença de linfócitos T CD4+ infectados pelo HTLV-I e que produzem uma variedade de linfocinas (IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, TNF-alfa e IFN-gama) desencadeando a resposta inflamatória (ARAÚJO; HALL, 2004; ARAÚJO; SILVA, 2006). O achado ocular típico da HAU se manifesta por uma discreta turvação visual com infiltração dos tecidos oculares, particularmente no corpo vítreo e uma vasculite retiniana moderada, (exsudatos e hemorragias) (ASQUITH et al, 2007; BANGHAM, 2005; ARAÚJO; SILVA, 2006). A HAU pode estar associada a portadores de doença neurológica (TSP/HAM), apresentar-se isolada em indivíduos assintomáticos do HTLV-I, ou, como descrito por Gonçalves et al (1999), ocorrendo simultaneamente com TSP/HAM e L/ATL “*smoldering*” em uma paciente de 27 anos.

A prevalência da uveíte está relacionada à presença do HTLV-I na região. Estudos japoneses mostram que, em áreas endêmicas no Sudoeste do Japão, a prevalência da HAU variou de 35,4% a 44,8% dentre os infectados. Já nas áreas não endêmicas (região central do Japão) encontrou-se apenas 9,5% de HAU entre os pacientes HTLV-I soropositivos. A doença no sexo masculino afeta geralmente pacientes dos 20 aos 49 anos, e no sexo feminino ocorrem dois picos: um dos 20 aos 29 anos e o outro dos 50 aos 59 anos. Embora a idade de aparecimento da HAU seja geralmente após os 16 anos, já foi relatada a presença de HAU em crianças de 3 a 14 anos, com quadro clínico similar ao dos adultos (CASSEB et al, 2006).

A freqüência desta associação no Brasil ainda é pouco conhecida. Pinheiro *et al* (1995) estudaram 55 pacientes portadores de uveíte de causa indeterminada na cidade de Belo

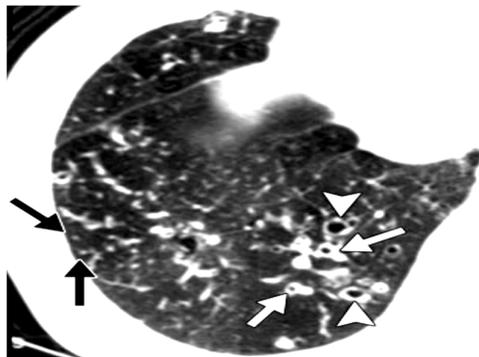
Horizonte, encontrando 3,7% de soropositividade entre os estudados. Em São Paulo foi encontrado apenas um paciente com HAU dentre os 55 indivíduos com uveíte de etiologia indeterminada e nenhum caso de uveíte em 105 doadores de sangue positivos para o HTLV. Apesar de as amostras estudadas serem pequenas, parece que nas cidades de Belo Horizonte e São Paulo, regiões de média endemicidade, onde foram realizados os estudos, há baixa prevalência de uveíte associada ao HTLV-I, quando comparada com a literatura japonesa (CARNEIRO-PROIETTI et al, 2002).

#### **2.5.4 Patologias respiratórias**

A possível relação entre a infecção pelo HTLV e o envolvimento pulmonar foi inicialmente levantada em um relatório demonstrando a presença de linfocitose e células T infectadas no lavado broncoalveolar de pacientes com TSP/HAM em comparação com os portadores sadios e sem qualquer outra doença. Estudos subseqüentes mostraram uma estreita correlação entre a expressão de mRNA viral e linfocitose nos pulmões destes pacientes. Postula-se que a infecção pelo HTLV e sua expressão possa causar ativação de linfócitos intrapulmonar e o desenvolvimento de lesões inflamatórias no pulmão (MIYAZATO et al, 2000).

Estudos biológicos demonstraram aumento dos níveis de linfócitos CD3+/CD25+, da carga proviral do HTLV-I, IgA HTLV-I específico, receptores solúveis para interleucina-2, quimiocinas beta e moléculas de adesão intracelular solúvel-1 (ICAM-1) em lavado broncoalveolar de pacientes infectados pelo HTLV-I (MURPHY et al, 2003). Pesquisa conduzida por Teruya et al (2008), sugeriu que o HTLV-I infecta células epiteliais do pulmão, com subsequente produção de citocinas, quimiocinas e moléculas de adesão celular através da indução de NF-kB e AP-1. Essas alterações podem contribuir para as características clínicas da infecção pelo vírus em doenças pulmonares.

Segundo Tateishi et al (2000), a infecção pelo HTLV pode evidenciar nódulos centrolobulares, bronquiectasias e espessamento da parede brônquica, além de linfócitos infiltrando as paredes dos bronquíolos respiratórios e que se estende para o interstício adjacente peribronquiolar (figuras 08 e 09).



**Figura 08:** TC mostra nódulos centrolobulares (setas pretas), bronquiectasias e espessamento da parede brônquica (setas brancas). Biópsia cirúrgica (não mostrado) revelou bronquiectasias leve e linfócitos infiltrando as paredes dos bronquíolos respiratórios e que se estende para o interstício adjacente peribronquiolar.

**Fonte:** Tateishi et al 2000.



**Figura 09:** TC mostra nódulos centrolobulares (padrão de árvore em brotamento) e leve espessamento da parede brônquica (setas). Espécime da biópsia cirúrgica (não mostrado) de lobo inferior direito revelou infiltração de linfócitos ao longo da parede brônquica.

**Fonte:** Tateishi et al 2000.

Takaku et al (2006), relataram em estudo que um homem de 46 anos de idade apresentava tosse há aproximadamente 26 anos e dispnéia há dois. À radiografia de tórax e tomografia computadorizada foi evidenciado “sombras” anormais em ambos os pulmões, bem como detecção de *legionella pneumophila* pela cultura do escarro. As “sombras” anormais, as quais ocasionaram a dispnéia e a tosse, bem como as alterações na função respiratória, permaneceram mesmo após o uso de medicações. Paralelamente foi diagnosticado HTLV-I associado a L/ATL do tipo smoldering. Uma biópsia pulmonar revelou espessamento fibrótico do tecido intersticial acompanhada pela destruição estrutural. Segundo os autores da

pesquisa, as alterações patológicas em ambos os campos pulmonares foram diagnosticadas como doenças pulmonares associadas ao HTLV-I e relacionados com a infiltração de L/ATL.

Blaquière et al (2004), afirmam que uma mulher de 59 anos de idade, proveniente da Índia, soropositiva para o HTLV-I associada a L/ATL, desenvolveu hipertensão pulmonar primária. Segundo esses autores, a ligação entre a infecção pelo HIV e a hipertensão pulmonar primária já é conhecida e a hipótese de uma ligação da hipertensão pulmonar com um outro retrovírus deve ser levada em consideração e confirmada por outros estudos.

Tajima et al (2000), relataram o primeiro caso de hemorragia alveolar difusa em um portador de HTLV-I. Segundo tal pesquisa, um homem de 76 anos HTLV-I positivo e com ataxia cerebelar aguda sofria de dispnéia aos esforços. À tomografia computadorizada (TC) de tórax foi diagnosticado pneumonite intersticial. O uso de terapia com metilprednisolona melhorou os sintomas clínicos, bem como os achados da TC de tórax. Doze meses após a alta, quando a dose de prednisona foi reduzida para 5 mg em dias alternados, a lesão pulmonar retornou, bem como a hipoxemia refratária e o paciente evoluiu ao óbito. A autópsia revelou hemorragia alveolar difusa, sem constatação de vasculite. A conclusão do estudo foi enfática ao afirmar a relação da infecção pelo HTLV e o desenvolvimento de tal patologia pulmonar.

Imajo et al (1993), estudaram 42 pacientes, dos quais 16 apresentavam neoplasia pulmonar, 12 bronquiolite difusa, 11 pneumonia intersticial idiopática e 3 pneumoconiose e malignidade hematológica. Em 44% dos casos de câncer de pulmão, 50% dos casos de bronquiolite difusa, 55% dos casos de pneumonia intersticial idiopática e 100% dos casos de pneumoconiose e leucemia, diagnosticou-se a infecção pelo HTLV. Os casos de câncer de pulmão foi freqüentemente associado com a existência de “sombras” difusas intersticiais pulmonares. Segundo os autores, pode-se inferir dos resultados que as doenças respiratórias que produzem “sombras” difusas intersticiais pulmonares estão intimamente associadas com a infecção pelo HTLV-I e que outras patologias pulmonares também podem fazer parte do rol de doenças associadas à infecção pelo HTLV.

Em estudo conduzido por Okada et al (2006), a Tomografia Computadorizada (TC) de tórax de 320 indivíduos portadores de HTLV-I (154 homens, 166 mulheres, faixa etária entre 31 e 86 anos, com média de 64 anos) foi analisada retrospectivamente por três

radiologistas, entre janeiro de 1996 e outubro de 2004. Achados anormais foram observadas em 98 pacientes (30,1%) e consistiram de nódulos centrolobulares (n= 95), espessamento peribroncovascular (n=55), aspecto de “vidro fosco” (n=51), bronquiectasia (n=50), espessamento dos septos interlobulares (n=28) e consolidação (n=5). Estas anomalias foram observadas principalmente no parênquima pulmonar periférico (n=70). Patologicamente, esses achados corresponderam à infiltração linfocítica junto a bronquíolos respiratórios e peribroncovascular. O derrame pleural e nódulos linfáticos aumentados foram encontrados em dois e cinco pacientes, respectivamente. Estes resultados da TC são considerados sugestivos de envolvimento pulmonar em pacientes com HTLV-I.

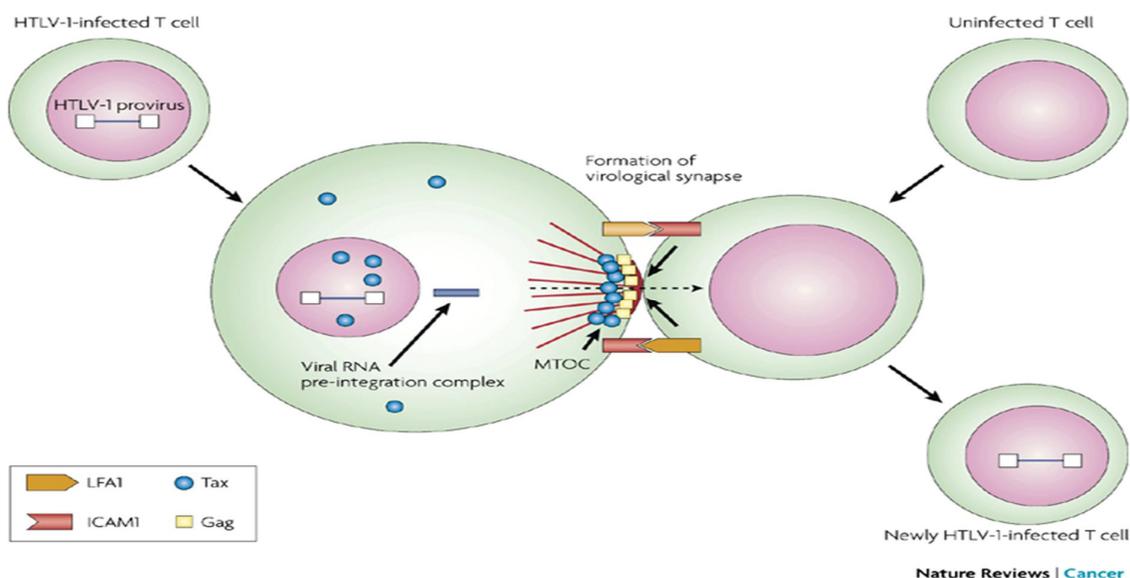
Taguchi et al (1992), analisaram três casos de lesões crônicas do trato respiratório associadas à leucemia/linfoma de células T do adulto (L/ATL). Um dos pacientes soropositivo para o HTLV-I evidenciou na radiografia de tórax pequenas “sombras” difusas bilaterais e nodulares. A prova de função pulmonar mostrou hipoxemia e transtorno misto de ventilação. O exame anatomopatológico confirmou infiltração linfocítica da parede bronquiolar. O paciente foi diagnosticado como tendo bronquiolite difusa associada ao HTLV-I. Os outros dois casos de L/ATL apresentaram sintomas de tosse produtiva de longa data devido à lesões crônicas respiratórias. Os autores consideraram que todos os três casos tiveram lesões pulmonares associadas ao HTLV, mas com diferentes apresentações clínicas e patológicas.

Para elucidar os mecanismos de patogenicidade do HTLV-I associado à inflamação pulmonar, Miyazato et al (2000) conduziram um estudo de análise histopatológica e molecular utilizando camundongos. O acúmulo de células inflamatórias, que consistiu principalmente de linfócitos, estavam presentes em áreas peribronquiolar, perivascular e septos alveolares nos camundongos infectados pelo HTLV, enquanto que os camundongos controle não apresentaram tais alterações. As citocinas inflamatórias, incluindo IL-1b, fator de necrose tumoral-alfa e interferon-gama e quimiocinas diversos, tais como quimiotático de monócitos protein-1 (MCP-1), proteína inflamatória de macrófagos-1a (MIP-1a) e IP- 10, foram detectadas nos pulmões de camundongos transgênicos (infectados), mas não nos controle. Considerados em conjunto, os resultados de tal estudo sugerem que a proteína p40<sup>tax</sup> pode estar envolvida no desenvolvimento de lesões pulmonares causadas pelo HTLV-I através da indução da produção local das quimiocinas.

No entanto, pouco se sabe sobre a indução de genes de infecção pelo HTLV-I em células epiteliais do pulmão, apesar de haver evidências que *tax* possa estar envolvido no desenvolvimento de tais patologias através da produção local de citocinas inflamatórias e quimiocinas (TERUYA et al, 2008). Além disso, apesar de estudos demonstrarem uma associação íntima com o desenvolvimento de certas doenças pulmonares, vale ressaltar que mecanismos patogênicos da infecção pelo HTLV no tecido pulmonar não estão completamente esclarecidos (SEKI et al, 2000). Assim, para confirmar essas hipóteses, são necessários mais estudos que ratifiquem tais alterações inflamatórias nos pulmões.

## 2.6 VIAS DE TRANSMISSÃO E FATORES DE RISCO

O contato celular é necessário para a transmissão eficiente do HTLV entre células e entre os indivíduos. Sabe-se, porém, que o mecanismo de propagação célula-a-célula do vírus ainda não está totalmente esclarecido. No entanto, tal contato induz rapidamente a polimerização do citoesqueleto da célula infectada com o deslocamento do centro organizador de microtubulos (MTOC) para a junção celular, transferindo então o material viral à célula não infectada, sem que ocorra a liberação dos virions para o meio extracelular. Assim, o vírus induz eventos de polarização e facilita a junção das células infectadas com as não infectadas, favorecendo a passagem viral (figura10) (COSTA, 2010).



**Figura 10** - Contato célula-célula necessário para criar uma sinapse virológica, onde o genoma viral é transmitido de uma célula a outra. Há formação de um centro organizador de microtúbulos (MTOC).

**Fonte:** [http://www.nature.com/nrc/journal/v7/n4/fig\\_tab/nrc2111\\_F3.html](http://www.nature.com/nrc/journal/v7/n4/fig_tab/nrc2111_F3.html)

A transmissão do HTLV I/II ocorre principalmente por três vias: a) Horizontal, sendo o contato sexual a via mais importante. Presume-se que a infecção adquirida através da atividade sexual seja conseqüente dos linfócitos infectados presentes no sêmen e na secreção vaginal; b) Parenteral, ocorrendo através da transfusão de sangue infectado e seus produtos, bem como do uso de seringas contaminadas (HISADA et al, 2002); e c) Vertical (da mãe para o filho), caracterizada por transmissão transplacentária durante o parto e principalmente pela amamentação natural. O tempo de amamentação é diretamente proporcional à possibilidade de ocorrer a transmissão do HTLV (GOTUZZO et al, 2000; BITENCURT et al, 2001).

Estudos populacionais no Japão sugerem uma transmissão bem mais alta do homem para a mulher do que da mulher para o homem. Após 10 anos de observação, 60% das mulheres foram infectadas quando os casos índices eram homens. Em contrapartida, apenas 0,1% a 1% dos homens foram infectados quando os casos índices eram mulheres (COSTA, 2010). Em outro estudo realizado na região metropolitana de Belo Horizonte/MG, concluiu-se que a transmissão sexual foi a via mais significativa, sendo do homem para mulher em torno de 48% e no sentido mulher-homem, apenas 7% (CATALAN-SOARES et al, 2004).

A associação de TSP/HAM com uma vida sexual precoce e ativa pode ter diversas explicações possíveis. Primeiramente esse parâmetro poderia identificar um subgrupo de pacientes que adquiriu HTLV em idade precoce e então desenvolveu a doença após uma latência que pode variar de meses a anos. Mulheres jovens poderiam ser mais susceptíveis à infecção pelo HTLV devido à imaturidade do trato genital feminino, que as predispõe a uma variedade de doenças sexualmente transmissíveis. Doenças inflamatórias sexualmente transmissíveis poderiam atrair uma alta densidade de linfócitos para o trato genital, condição necessária para que a infecção pelo HTLV-I ocorra. Por outro lado, uma vida sexual precoce parece não ser um fator de risco para a L/ATL. Esse fato suporta a idéia de que a TSP/HAM resulta de uma infecção pelo HTLV-I ainda na adolescência, enquanto a L/ATL resulta de uma infecção adquirida via transmissão vertical (ISHAK et al, 2003; JACOB et al, 2008).

No Brasil, cerca de 0,5% dos doadores de sangue apresentam sorologia positiva para o HTLV, com ampla predominância do tipo I.A triagem para o HTLV-I e II tornou-se obrigatória em bancos de sangue brasileiros a partir da publicação da Portaria 1.376, de 19 de novembro de 1993, editada pelo Ministério da Saúde (CATALAN-SOARES et al, 2004). Segundo Costa (2010), a aquisição do HTLV-I por via sanguínea pode estar associada ao

desenvolvimento de TSP/HAM mais precocemente tanto quanto alguns meses de incubação, o que é considerado muito curto.

Em estudo amplo conduzido por Catallan-Soares *et al* (2004), entre março de 1997 e junho de 2003, na região metropolitana de Belo Horizonte/MG, foram estudados familiares e parceiros sexuais estáveis de doadores de sangue soropositivos (e assintomáticos) para o HTLV dos tipos I e II. O diagnóstico foi obtido pelos testes imunoenzimático ELISA e Western blot. Para determinar a direção da transmissão, foram coletados, através de um questionário, dados demográficos e comportamentais. Os resultados mostraram que a soroprevalência geral para o HTLV foi de 25,9% entre 352 familiares de 343 pacientes soropositivos (334 positivos para o tipo I e 9 positivos para o tipo II). Em mães, parceiros sexuais e filhos de doadores soropositivos a prevalência foi de 36,6% (15/41), 35,9% (42/117) e 17,5% (34/194), respectivamente. As taxas de prevalência sugeriram agregação familiar da infecção pelo HTLV e, além disso, evidenciaram que os fatores de risco apresentam maior eficiência de transmissão no sentido do homem para a mulher e que a transmissão no sentido mãe-filho constitui uma via de transmissão bastante eficiente.

Os estudos mostram que a possibilidade de transmissão mãe-filho, quando a amamentação é livre, varia entre 15,4% a 25% e o tempo de aleitamento é diretamente proporcional à possibilidade de transmissão, sendo que o aleitamento materno superior a seis meses está associado a uma probabilidade de infecção viral de 10% a 40%. Os principais fatores de risco são uma alta carga proviral, alto percentual de células mononucleares infectadas presentes no leite materno e altos títulos de anticorpos. No Japão, o simples ato de bloquear a amamentação reduziu a transmissão vertical em 80%, entre mães infectadas. É possível que haja outras vias de transmissão vertical, como a transplacentária e o canal de parto, já que a taxa de infecção entre as crianças não amamentadas é de 3,3 a 12,8% (OLIVEIRA, AVELINO, 2006).

Ao avaliar a soroprevalência do HTLV-I entre as gestantes atendidas na rede pública municipal de saúde de Goiânia, estado de Goiás, durante o período de setembro de 2003 a dezembro de 2004, 15.485 grávidas foram avaliadas utilizando-se dos testes Elisa e PCR. Os resultados mostraram que a prevalência encontrada foi de 0,1% (16/15.484). Entre as gestantes infectadas, 43,7% delas apresentavam idade de 30 anos ou mais e 62,5% estudaram menos que nove anos (OLIVEIRA, AVELINO, 2006).

A propagação do vírus acontece de forma silenciosa da mãe para o filho. No Brasil, onde existem regiões de alta prevalência, ainda são escassas informações oficiais sobre essa transmissão, mas é variável nas diferentes áreas geográficas e nos diversos grupos étnicos e de risco. Entre as gestantes brasileiras, são descritos 0,1% em Botucatu, Mato Grosso do Sul e Goiânia; e 0,8% em Salvador. Além disso, são descritos na literatura casos de leucemia/linfoma de células T e de dermatite infecciosa, condições diretamente ligadas à transmissão vertical. Também foi observada mielopatia associada ao HTLV-I (infanto-juvenis), comprovando a importância da transmissão vertical da infecção (OLIVEIRA, AVELINO, 2007; COSTA, 2010).

## 2.7 ASPECTOS ANTROPOLÓGICOS E DE SAÚDE PÚBLICA DECORRENTES DA CONSTRUÇÃO DA HIDRELÉTRICA DE TUCURUÍ

A história da Amazônia revela que a sua inserção na economia-mundo sempre se deu em diferentes momentos através do fornecimento de seus recursos naturais: drogas do sertão, *hevea brasiliensis*, matérias-primas minerais e atualmente a biodiversidade. Embora seja o maior banco genético do planeta, a Amazônia é também considerada a última reserva mundial de energia, por seu potencial hidrelétrico, de gás natural e pelo depósito de biomassa (COUTO, 1996).

O Brasil possui rede hidrográfica vasta e densa com alto potencial dos cursos de água para produção energética (OLIVEIRA et al, 2006). Com o processo de desenvolvimento brasileiro, surge paralelamente a necessidade crescente da produção de energia para subsidiar a implementação de projetos industriais, siderúrgicos, bem como para atender o crescimento populacional. De acordo com o plano energético da união serão investidos 107 bilhões em usinas hidrelétricas nos próximos anos que contribuirão para o desenvolvimento regional amazônico e do Brasil (MINISTÉRIO DE MINAS E ENERGIA, 2010). Esses empreendimentos, no entanto, causam impactos sociais, ambientais e facilitam a disseminação de doenças devido a mudanças bruscas no ecossistema, necessitando, dessa forma, de uma atenção especial das autoridades e profissionais em saúde (OLIVEIRA et al, 2006).

As modificações ambientais decorrente da construção de tais usinas podem colocar a população humana local ou migrante sob risco de contrair doenças. O principal impacto costuma ser o alagamento de importantes áreas florestais e o desaparecimento do

habitat de certos animais o que favorece o advento de várias patologias, tais como a malária, febre amarela, dengue, esquistossomose, entre outras. A razão para isso é que as barragens propiciam um ambiente favorável à criação de mosquitos, caramujos e outros animais transmissores de doenças (OLIVEIRA et al, 2006).

Na América Latina, a malária tem sido a principal doença associada à construção de hidrelétricas. Mesmo que as ações de controle tenham sido eficazes em muitas áreas, a periferia dos projetos hidrelétricos constitui foco de grande incidência e de grande morbidade o que, por sua vez, pode tornar-se um dos principais obstáculos ao desenvolvimento de comunidades e países (BÉRTOLI, MOITINHO, 2001). Na hidrelétrica de Itaipu, houve surtos de malária, registrando-se milhares de casos (COUTO, 1996). A malária foi intensa após a construção das represas de Cabora em Moçambique, Orange na África do Sul, Volta em Gana, Kainji na Nigéria e Chiapas no México (COUTO, 1999; OLIVEIRA et al, 2006).

Durante a construção da usina hidrelétrica de Tucuruí, houve um aumento acentuado e progressivo da incidência da leishmaniose tegumentar nos nove municípios da área de influência da represa e o número de casos continuou subindo mesmo muitos anos após a conclusão das obras. Esse aumento foi atribuído ao processo de migração, aos desmatamentos para ocupação de novas áreas e à implantação de projetos de assentamento (TRAVASSOS DA ROSA et al, 1992; VASCONCELOS et al, 2001).

Uma elevação na taxa de casos de doenças transmissíveis também é comumente encontrada após a construção de grandes represas (OLIVEIRA et al, 2006). Os movimentos migratórios, gerados por essas mudanças no tipo de processo produtivo, os efeitos adversos da desapropriação de terras, a presença maciça dos “barrageiros” nas áreas de abrangência de um projeto hidrelétrico contribui tanto na dispersão de doenças existentes nos locais de origem dos migrantes como aumenta a incidência e prevalência de doenças nas áreas receptoras. São trabalhadores que circulam por toda parte e muitas vezes carregam consigo doenças contagiosas como tuberculose, sífilis, HIV, HTLV, entre outras (MCCULLY, 2001.; TUBAKI et al, 2004).

Segundo informações do Ministério da Saúde (2005), a epidemia de AIDS no Brasil reflete o somatório de subepidemias microrregionais, cuja introdução do vírus ocorreu em vários momentos devido às peculiaridades de cada grupo social como as condições de

vida, composição, mobilidade e diversidade dos padrões de comportamento sexual (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005).

A alta incidência de HIV/AIDS em áreas de construção e reassentamento ao redor das hidrelétricas tem se tornado um importante problema de saúde pública. Durante as obras da segunda etapa da usina hidrelétrica Tucuruí, houve uma grande proliferação de prostíbulo e de profissionais do sexo. Em 2000, havia mais de 100 prostíbulo e mais de 1000 profissionais do sexo cadastradas no município de Tucuruí e de 1999 para 2000, houve um incremento na incidência das DST's de 130% em Tucuruí e de 1733% em Breu Branco. Na represa Merowe, no Iêmen, foi registrado um aumento de casos de HIV/AIDS. Na represa Berekese, em Gana, houve ocorrência de hepatite infecciosa (TETTEH et al, 2004). Esses fatores também podem refletir em uma possível mudança do perfil epidemiológico do HTLV na região de Tucuruí/PA.

Os benefícios de grandes represas para a humanidade em geral são inquestionáveis. É notório que o aproveitamento dos recursos fluviais constitui um importante meio de obtenção de energia e conseqüente desenvolvimento. Porém, as alterações do ecossistema e do sistema sócio-cultural não podem ser simplesmente ignoradas, uma vez que pode ocasionar o aumento da prevalência e incidência de determinadas patologias, bem como a introdução de novas doenças. Nesse sentido, as medidas preventivas precisam ser instaladas já durante a construção das represas. Isso inclui não somente o controle de patologias transmitidas por vetores, como a malária, febre amarela e esquistossomose, mas também de outras doenças e agravos, como àquelas sexualmente transmissíveis, acidentes, violência e abuso de álcool (TETTEH et al, 2004; TUBAKI et al, 2004).

Impulsionado pela construção de sua hidrelétrica, a região de Tucuruí/PA apresentou um crescimento populacional desordenado em conseqüência das migrações de pessoas provenientes de várias regiões do país. Além disso, certos hábitos culturais enraizados há séculos, como o da amamentação cruzada, bem como a não divulgação maciça de políticas de prevenção em saúde, facilita a proliferação de doenças transmissíveis na região amazônica. Por este motivo, uma análise epidemiológica para o HTLV, associando a presença de tal infecção às características demográficas levantadas nessa comunidade vai ajudar a compreender o comportamento biológico local de tal patologia, o qual servirá como subsídio às ações em saúde pública implementadas pelos órgãos competentes.

## 2.8 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico do HTLV pode requer tanto a habilidade de detectá-lo como a capacidade de diferenciar os dois tipos. A estratégia para identificação, confirmação e diferenciação dessa infecção tem evoluído de acordo com a disponibilidade de novas técnicas sorológicas, biológicas e moleculares (CARDOSO, 2002; SANTOS; LIMA, 2005).

Sob o ponto de vista laboratorial a identificação do HTLV pode ser realizada através de dois tipos de testes: os de triagem tipo ELISA (*enzyme linked immunosorbent assay*), o qual apresenta alta sensibilidade e é baseado na detecção de anticorpos contra o vírus presentes no soro e/ou no líquido céfalo raquidiano (LCR). Os confirmatórios, tais como PCR (reação em cadeia da polimerase), Western Blot, Imunofluorescência Indireta, entre outros (Quadro 05) (PORTELA, 2008). Vale ressaltar que a infecção sem a presença de anticorpos parece ser rara, apesar de pouco estudada (YAO et al, 2006).

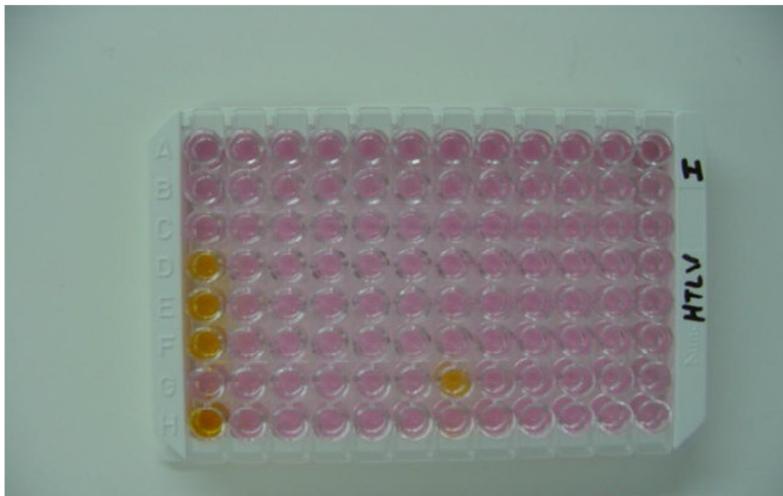
TESTE	CATEGORIA
ELISA (teste imunoenzimático)	Triagem
Aglutinação de partículas (látex ou gelatina)	Triagem
IFI (imunofluorescência indireta)	Confirmatório
WB (western blot)	Confirmatório
PCR (reação em cadeia de polimerase)	Confirmatório

**Quadro 05** – Testes laboratoriais utilizados para o diagnóstico da infecção pelo HTLV

**Fonte:** Adaptado de SANTOS, LIMA, 2005.

O algoritmo recomendado pelo Ministério da Saúde preconiza a utilização de testes imunoenzimáticos com amostras de soro em duplicata, técnica simples de alta sensibilidade e que pode ser automatizada para a testagem simultânea de grande número de amostras (COSTA, 2010). As reações imunoenzimáticas do tipo ELISA utilizam como substrato antigênico lisados virais de HTLV-I acrescidos de antígenos do HTLV-II, aumentando dessa forma a sensibilidade do teste (OLIVEIRA, AVELINO, 2006). Assim, o soro ou plasma do paciente é incubado com os antígenos específicos do HTLV adsorvidos a uma placa de poliestireno e o resultado é obtido segundo com a intensidade colorimétrica, que é medida em densidade ótica (Figura 11). De acordo com o valor de corte (*cut off*), é definido

se o soro do paciente é reagente e, portanto, indicando a presença de anticorpos contra o HTLV I/II, ou não reagente (PORTELA, 2008).



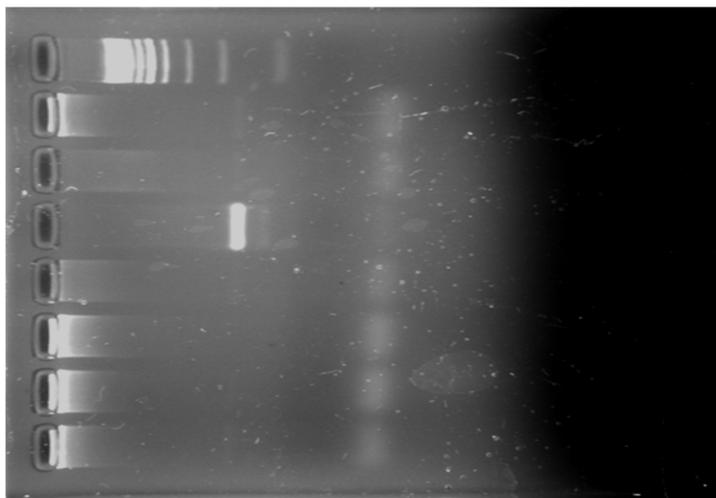
**Figura 11:** Placa para realização do teste ELISA: amostras positivas apresentam coloração amarela. Amostras negativas, coloração rosa.  
**Fonte:** Lins, 2004.

Mais recentemente, antígenos recombinantes do HTLV-I/II e *gp21e* foram incorporados ao ELISA, melhorando a especificidade e a sensibilidade do teste (PORTELA, 2008). Estudo realizado por Souza (2007) analisou sorologicamente a presença de anticorpos específicos para HTLV-I/II, o que resultou na ocorrência de sororreatividade de 0,58% das 1.027 amostras testadas. As amostras positivas pelo ELISA foram todas confirmadas pela amplificação da região *pX* (159 pb) e, portanto, excluiu-se qualquer possibilidade de resultados falso-positivos(SOUZA, 2007).

A investigação da prevalência da infecção pelo HTLV em doadores de sangue na cidade de Rio Branco/AC no período de 1998 a 2001 foi relatada por Colin et al (2003). Das 11.121 amostras testadas no HEMOACRE pelo método ELISA (Murex®), 12 (0,11%) apresentaram soropositividade para o vírus. O WB confirmou as 12 reações positivas pelo ELISA (Murex®) e destas, a reação em cadeia da polimerase (PCR) caracterizou nove como HTLV-I e duas como HTLV-II. Segundo os autores do estudo, o teste ELISA (Murex®) mostrou-se bastante sensível em detectar indivíduos portadores de HTLV.

A alta similaridade na seqüência de nucleotídeos entre os vírus linfotrópicos humanos de células T permite ao teste ELISA fazer o diagnóstico da patologia sem,

entretanto, discernir se a infecção é do tipo I ou II (PORTELA, 2008). A técnica de PCR, entretanto, possibilita essa diferenciação, pois tem como princípio a detecção de material genético do vírus em células periféricas (CARNEIRO-PROIETTI et al, 2002). Os segmentos genômicos são amplificados pela PCR, onde são utilizados *primers* específicos para o HTLV, traduzindo-se em um diagnóstico diferencial. Esses fragmentos de DNA amplificados são visualizados através de eletroforese em gel de agarose ou poliacrilamida, corados com brometo de etídio (FIGURA 12) (PORTELA, 2008).



**Figura 12:** fotodocumentação da amplificação da região *pX* (159 pb)  
**Fonte:** Laboratório de virologia da UFPA.

Uma importante diferenciação deste teste em relação aos testes sorológicos é não depender da produção de anticorpos contra o HTLV, uma vez que detecta diretamente o material genético do mesmo (DNA proviral), permitindo uma identificação precoce do vírus (SEGURADO, 2005). No entanto, em razão de seu elevado custo financeiro, a utilização da PCR ainda é muito restrita a pesquisas científicas (PROIETTI et al, 2005).

### **3. OBJETIVOS:**

#### **3.1 GERAL**

Descrever a soropidemiologia da infecção pelo Vírus Linfotrópico Humano de Células T (HTLV) em comunidades localizadas nas margens do lago da Usina Hidrelétrica de Tucuruí/PA.

#### **3.2 ESPECÍFICOS:**

- Verificar a soroprevalência do HTLV na população estudada
- Avaliar o perfil demográfico e epidemiológico das comunidades estudadas
- Avaliar os fatores de risco associados à infecção pelo HTLV na população estudada.

## 4. METODOLOGIA

### 4.1 QUESTÕES ÉTICAS

Esta pesquisa faz parte de um projeto amplo, o qual foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Núcleo de Medicina Tropical (NMT) da Universidade Federal do Pará (UFPA) sob protocolo nº 056/2008-CEP/NMT (Anexo A). Além disso, este estudo foi submetido individualmente ao referido comitê e também obteve aprovação pelo CEP do NMT da UFPA, sob o protocolo nº023/2010 – CEP/NMT (Anexo B).

No desenvolvimento do projeto estão sendo respeitadas as Normas de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (Res. CNS 196/96) e suas complementares do Conselho Nacional de Saúde (CNS) / Ministério da Saúde do Brasil. Foi elaborado um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE – apêndice A), sendo que o estudo só foi iniciado após esclarecimento prévio e conseqüente concordância dos sujeitos da investigação através da assinatura desse termo.

O Núcleo de Medicina Tropical da UFPA e a secretaria municipal de saúde de Tucuruí são parceiros do projeto, disponibilizando o uso de serviços de arquivo médico (biblioteca geral), profissionais docentes, profissional técnico capacitado, alunos de graduação e pós graduação, bem como instrumentos para análise do material coletado. Além disso, este projeto é financiado por verbas liberadas pela ANEEL/ELETRONORTE.

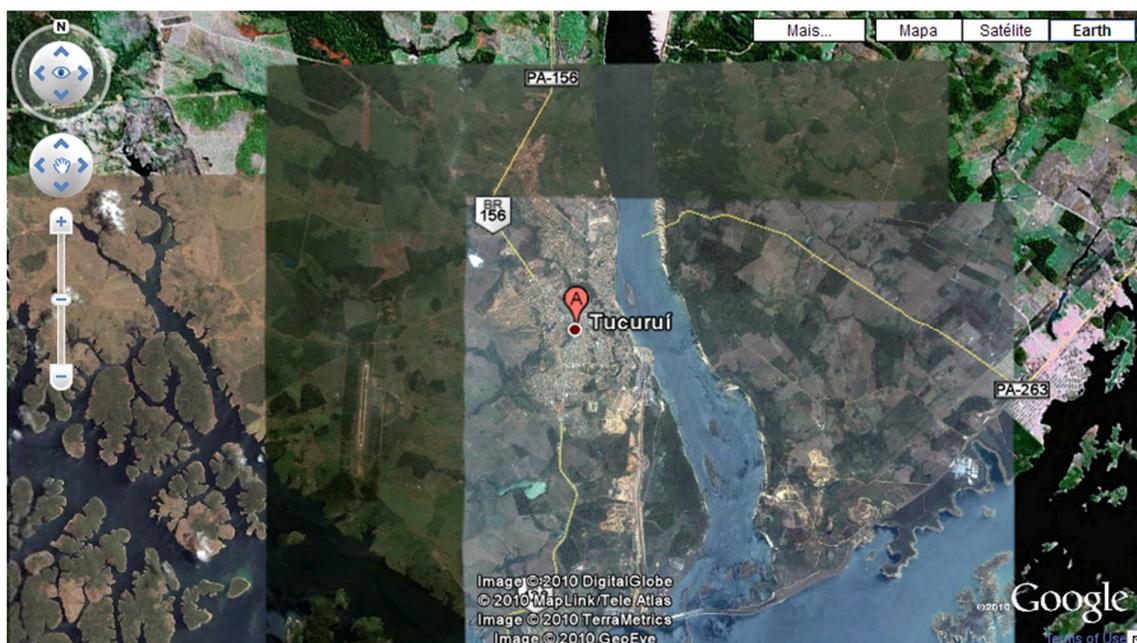
### 4.2 DESENHO DO ESTUDO

O presente estudo é do tipo transversal analítico, realizado em base populacional de regiões de desenvolvimento sustentável na Amazônia no período de setembro de 2008 a março de 2010. O grupo estudado foi constituído de indivíduos com sorologia positiva para o HTLV e de indivíduos com sorologia negativa para o referido vírus, este último sendo o grupo controle.

### 4.3 LOCAIS DO ESTUDO

#### 4.3.1 Município de Tucuruí/PA

O desenvolvimento inicial da pesquisa se deu em regiões de desenvolvimento sustentável denominadas de Alcobaça e Ararão, situadas às margens direita e esquerda do lago da Usina Hidrelétrica de Tucuruí (U.H.T). Tais micro áreas localizam-se a 426 km da capital do estado do Pará e, segundo dados do sistema de informação da atenção básica (SIAB), a população estimada corresponde a 3225 habitantes adultos (SIAB, 2009) (Figuras 13 e 14).



**Figura 13:** Município de Tucuruí/PA, mapa em 3D.

**Fonte:** [www.google.com.br/mapas](http://www.google.com.br/mapas).



**Figura 14:** Regiões de desenvolvimento sustentável, Alcobaça e Ararão.  
**Fonte:** Protocolo de pesquisa, 2009-2010.

Nesses locais foram realizados as coletas de material sanguíneo e soro, bem como a de dados epidemiológicos e demográficos (APÊNDICE B) dos indivíduos cadastrados no programa saúde da família do município de Tucuruí e que preenchia os critérios de inclusão da pesquisa (Figura 15).



**Figura 15:** Coleta de material sanguíneo e aplicação de ficha-protocolo especialmente elaborada à pesquisa.  
**Fonte:** Protocolo de pesquisa, 2009-2010.

### 4.3.2 Laboratório de Imunopatologia e Patologia Clínica do NMT

O laboratório de imunopatologia fica localizado nas dependências do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará, cujo endereço consta na Avenida Generalíssimo Deodoro, nº 92, Belém/PA. Tal instituição é referência no diagnóstico de doenças infecciosas da região Norte do Brasil.

Neste local foram realizados 657 procedimentos do teste imunoenzimático do tipo ELISA anti HTLV I/II (Symbioys<sup>®</sup>) referentes ao estudo.

### 4.4 POPULAÇÃO ALVO E AMOSTRA DO ESTUDO

Os indivíduos que participaram da pesquisa residem as margens direita e esquerda do lago da Usina Hidrelétrica de Tucuruí, incluindo as ilhas e a porção continental, em comunidades denominadas como regiões de desenvolvimento sustentável e cadastrados no programa saúde da família que abrange tais localidades. Seiscentos e cinquenta e sete (657) indivíduos acima de 18 anos e de ambos os sexos foram encaminhados, através de seleção por conveniência, ao serviço de atenção básica em saúde da região envolvida no estudo para a coleta de material sanguíneo e soro, bem como para obtenção dos dados epidemiológicos e demográficos. Tal amostra equivale a aproximadamente 20,5% da população total, compondo uma amostra do tipo intencional.

Para que se chegasse à população estudada foram necessárias, no período de 18 meses, quatro excursões ao município de Tucuruí em parceria com a secretaria municipal de saúde do referido município. Em todas, coletou-se amostras de sangue total e soro, bem como dados demográficos e epidemiológicos.

### 4.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Aceitar participar da pesquisa através da assinatura do TCLE (apêndice A) pelo indivíduo adulto;
- Indivíduos com faixa etária acima de 18 anos de idade, de ambos os sexos e residente em comunidades situadas às margens do lago da usina hidrelétrica de Tucuruí/PA;

#### 4.6 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Indivíduos adultos que se negarem a participar da pesquisa ou assinar o TCLE;
- Indivíduos pertencentes à faixa etária abaixo de 18 anos de idade.

#### 4.7 PROCESSO DE OBTENÇÃO DOS DADOS E AMOSTRAS

##### 4.7.1 Dados demográficos e epidemiológicos

Antes de qualquer procedimento houve esclarecimento a respeito do TCLE e a partir de então um entrevistador, previamente à coleta do material sanguíneo e soro, preencheu uma ficha-protocolo especialmente elaborados para a pesquisa (apêndice B), da qual se pôde extrair variáveis de interesse epidemiológico e demográfico do estudo, quais sejam:

- Idade em anos;
- Sexo;
- Naturalidade;
- Situação conjugal;
- Escolaridade;
- Renda;
- Realização ou não de transfusões sanguíneas e/ou cirurgias;
- Internações hospitalares;
- Outros

Os dados extraídos dessa ficha-protocolo foram confrontados com os achados sorológicos a fim de que se procedesse à estatística.

##### 4.7.2 Amostra

Foram coletados de 10 a 20 ml de sangue de cada indivíduo e colocadas em tubos à temperatura ambiente até a formação de coágulo. Em seguida, as amostras foram centrifugadas a 2000 rpm por 5 minutos para obtenção do soro, o qual foi separado em alíquotas e acondicionados em tubos criogênicos com capacidade de 1,5ml cada e

devidamente identificados com com o número de registro de cada pessoa. Tais amostras foram armazenadas a  $-20^{\circ}\text{C}$  seguindo para análise no laboratório de imunopatologia da Universidade Federal do Pará para a realização em posteriori do teste imunoenzimático do tipo ELISA anti HTLV I/II (Symbioys<sup>®</sup>), afim de que se pudesse ou não ser detectada a presença de anticorpos para o respectivo vírus.

#### 4.8 ANÁLISE DO MATERIAL COLETADO

##### 4.8.1 Teste Imunoenzimático do tipo ELISA anti-HTLV

O teste sorológico do tipo ELISA continha antígenos selecionados que detectam anticorpos antiHTLV presentes no soro dos indivíduos da pesquisa e que desenvolveram a infecção. Utilizou-se como protocolo à realização do teste aquele recomendado pelo fabricante (Symbioys<sup>®</sup>), cuja sensibilidade descrita pelo mesmo é de 100% com especificidade de 99,8%. Os reagentes conservados à temperatura de 2 a  $8^{\circ}\text{C}$  foram:

- Controle negativo: tampão protéico, não reativo a anticorpos anti HTLV;
- Controle positivo: anticorpos anti HTLV I/II diluídos em tampão protéico;
- Conjugado: antígenos recombinantes do HTLV I/II;
- Solução de lavagem concentrada 20x;
- Cromógeno-substrato: deve-se conservar, preservando-o da luz;
- Solução bloqueadora:  $\text{H}_2\text{SO}_4$ .

O preparo dos reagentes se deu da seguinte forma:

- Solução de lavagem: a solução de lavagem concentrada 20x foi diluída antes do uso em frasco contendo água destilada até o volume final de 1200 ml.
- Solução cromógeno-substrato: foi preparada uma solução 1:1 de cromógeno e substrato em recipiente limpo, evitando a exposição direta à luz.

Os materiais utilizados foram:

- Microplaca sensibilizada (Symbioys<sup>®</sup>): cavidades sensibilizadas com antígenos recombinantes;

- Etiqueta adesiva para microplaca (Symbioys<sup>®</sup>);
- Papel milimetrado;
- Micropipetas
- Ponteiras descartáveis com capacidade de 50µl e 100µl;
- Água destilada
- Termostato (Quimis<sup>®</sup>) regulável a uma temperatura de 37°C ± 1 (estufa);
- Bomba aspiradora (Thermo Plate<sup>®</sup>) para lavagem das microplacas;
- Espectrofotômetro de precisão (Thermo Plate<sup>®</sup>) para microplacas.



**Figura 16:** Estufa com contagem de tempo para placas de ELISA.

**Fonte:** Protocolo de pesquisa, 2009-2010.



**Figura 17:** Bomba aspiradora e lavadora de ELISA (lavadora de microplacas).

**Fonte:** Protocolo de pesquisa, 2009-2010.



**Figura 18:** Espectrofotômetro de precisão para microplacas (leitor de microplacas)

**Fonte:** Protocolo de pesquisa, 2009-2010.

O procedimento do teste foi iniciado com o preparo do número de cavidades necessárias às amostras (soro), aos controles negativos e positivos em duplicata e ao branco. Todos os reagentes estavam à temperatura ambiente e as amostras foram agitadas por inversão antes do uso. Esses procedimentos evitam a formação de cristais nos reagentes bem como a precipitação dos anticorpos presentes nas amostras. Em seguida dispensou-se 50 $\mu$ l de cada controle e das amostras nas respectivas cavidades, deixando uma cavidade vazia para o branco.

Posteriormente foi adicionado 50 $\mu$ l de conjugado em todas as cavidades, exceto naquela reservada ao branco, vedando e incubando-as em seguida por 60 minutos em estufa à temperatura de 37°C  $\pm$  1. Durante a incubação o antígeno sensibilizado na microplaca e o antígeno conjugado com enzima (peroxidase de rábano) ligam-se aos anticorpos anti HTLV eventualmente presentes nas amostras.

Após esse procedimento, foi retirada a fita adesiva que cobria as cavidades para que as mesmas pudessem ser lavadas por cinco vezes com 300 $\mu$ l da solução de lavagem já diluída. Após lavagem e aspiração em bomba aspiradora para lavagem das microplacas, outros componentes da amostra e dos antígenos não ligados foram removidos.

Seqüencialmente foi adicionado 100 $\mu$ l da solução cromógeno-substrato em todas as cavidades previamente lavadas e aspiradas, incluindo a do branco, as quais foram incubadas por período de 30 minutos a temperatura de 37°C  $\pm$  1, preservando-as da luz intensa. Este procedimento agindo sobre a solução cromógeno-substrato gera um sinal óptico

que é proporcional à quantidade do complexo antígenos-anticorpos para o HTLV presente na amostra.

Finalmente, 100µl de solução bloqueadora foram adicionados em todas as cavidades para que a intensidade da coloração desenvolvida nas mesmas pudesse ser mensurada por meio do espectrofotômetro de precisão para microplacas. Ao final foi realizado o cálculo do valor limite (*cut-off*) para se considerar ou não a soropositividade das amostras.

#### 4.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As informações coletadas foram armazenadas em banco de dados, procedendo-se sua tabulação em planilha eletrônica (software Excel<sup>®</sup>) e inseridas no programa BIO ESTAT, versão 5.0, bem como no software Epi Info versão 3.5.1 para análise estatística dos mesmos, cujo objetivo foi provar/testar as hipóteses de associações do estudo (AYRES et al, 2007). Os gráficos foram confeccionados também no Excel.

As amostras apresentaram-se em duas ou mais categorias dispostas em tabelas de contingência (1xc). Para análise da significância foram utilizados os testes Qui-quadrado e Teste G, este, quando qualquer frequência esperada foi menor que 5. Utilizou-se também como medida de associação, a razão de prevalência. Assim, avaliou-se a diferença entre as proporções das variáveis categóricas, adotando-se nível  $\alpha = 0,05$  (5%) para a rejeição da hipótese de nulidade e assinalando com asterisco (\*) os valores significantes.

## 5. RESULTADOS

No período de setembro de 2008 a março de 2010 foram selecionados 657 indivíduos cadastrados no programa saúde da família da região do lago da Usina Hidrelétrica de Tucuruí/PA para realização de diagnóstico sorológico para o HTLV, constituindo uma amostra de caráter tipicamente rural e com características peculiares. Para que tal amostragem fosse possível, realizou-se quatro excursões à referida localidade, quais sejam:

- 1ª excursão: realizada no mês de setembro de 2008, totalizando 112 indivíduos, dos quais 20 apresentaram sorologia positiva ao HTLV;
- 2ª excursão: efetuada em março de 2009 com um total de 270 indivíduos, sendo que 07 apresentaram sorologia positiva para o HTLV;
- 3ª excursão: feita em setembro de 2009 onde foram analisadas 150 pessoas, e destas, 03 apresentaram sorologia positiva para o HTLV;
- 4ª excursão: última etapa realizada em março de 2010, com 125 pessoas, sendo 01 com sorologia positiva para o HTLV.

As seiscentos e cinquenta e sete pessoas recrutadas para o estudo eram adultas entre 18 a 83 anos de idade e de ambos os sexos. Um dos indivíduos do sexo feminino preferiu não informar a idade, sendo excluída da análise estatística que abordou a relação entre o HTLV e a faixa etária. Em relação ao estado civil, quatro indivíduos foram excluídos, uma vez que não havia registro dos mesmos na ficha protocolo sendo, portanto, computados **653** pessoas para essa análise específica. Situação semelhante ocorreu também com relação ao grau de escolaridade e ao tempo em que os indivíduos residiam na área de abrangência do estudo, registrando-se à estatística **649** e **651** pessoas, respectivamente. Vale ressaltar que, tentativas de coleta desses dados foram feitas, porém sem êxito, uma vez que as pessoas não compareceram espontaneamente à unidade básica de saúde das regiões de desenvolvimento sustentável do lago da Usina Hidrelétrica de Tucuruí/PA para informar tais dados. Dos 657 indivíduos que participaram do estudo, **614** eram oriundos ou do estado do Pará ou do estado do Maranhão e **43** são provenientes de outros estados brasileiros. No entanto, os casos soropositivos para o HTLV somente foram diagnosticados em pessoas cuja

naturalidade era paraense ou maranhense. Assim, a amostra total de casos (657) variou dentro de cada categoria analisada. A **tabela 05** apresenta a distribuição de todas as pessoas do estudo de acordo com algumas características selecionadas.

**Tabela 01** - Distribuição dos indivíduos do estudo de acordo com as variáveis selecionadas para toda a amostra das regiões de desenvolvimento sustentável – geral (N=657), Tucuruí – PA, 2008 a 2010.

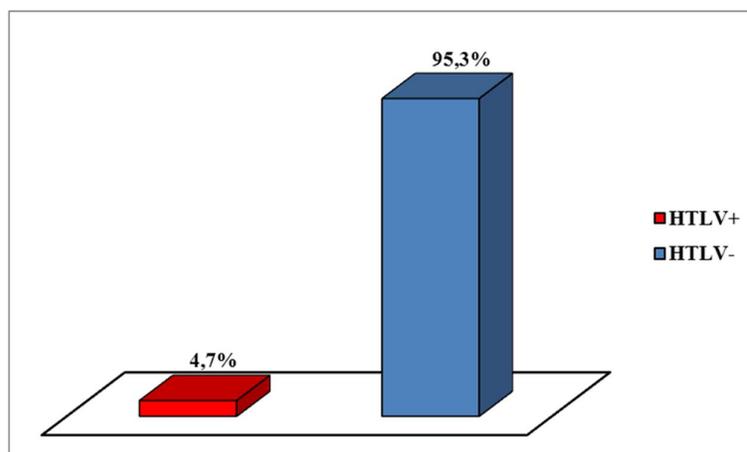
Variáveis	Reação sorológica			%	
	HTLV +	HTLV –	Total	HTLV +	HTLV –
<b>N ° total de casos</b>	31	626	657	4,7%	95,3%
<b>Faixa etária</b>					
18 – 29 anos	4	212	216	1,9%	98,1%
30 – 39 anos	9	154	163	5,5%	94,5%
40 anos ou mais	18	259	277	6,5%	93,5
<b>n</b>	<b>31</b>	<b>625</b>	<b>656</b>		
<b>Sexo</b>					
Feminino	20	382	402	4,98%	95,02%
Masculino	11	244	255	4,31%	95,69%
<b>n</b>	<b>31</b>	<b>626</b>	<b>657</b>		
<b>Estado civil</b>					
Solteiro	11	115	126	8,73%	91,27%
Casado/U. Estável	20	507	527	3,8%	96,2%
<b>n</b>	<b>31</b>	<b>622</b>	<b>653</b>		
<b>Escolaridade</b>					
≤ 4 anos	26	390	416	6,25%	93,75%
> 4 anos	5	228	233	2,15%	97,85%
<b>n</b>	<b>31</b>	<b>618</b>	<b>649</b>		
<b>Tempo de residência</b>					
Acima de 10 anos	23	279	302	7,62%	92,38
Até 10 anos	8	341	349	2,29%	97,71
<b>n</b>	<b>31</b>	<b>620</b>	<b>651</b>		

Tabela 01 – (continuação)

Variáveis	Reação sorológica			%	
	HTLV +	HTLV -	Total	HTLV +	HTLV -
<b>Naturalidade</b>					
Pará	29	529	558	5,2%	94,8%
Maranhão	2	54	56	3,57%	96,43%
Outros estados	00	43	43	0%	100%
<b>n</b>	<b>31</b>	<b>626</b>	<b>657</b>		
<b>Malária</b>					
Malária sim	29	527	556	5,2%	94,8%
Malária não	02	99	101	2%	98%
<b>n</b>	<b>31</b>	<b>626</b>	<b>657</b>		
<b>Cirurgias</b>					
Sim	9	232	241	3,73	96,27%
Não	22	394	416	5,29%	94,71%
<b>n</b>	<b>31</b>	<b>626</b>	<b>657</b>		
<b>Renda familiar</b>					
≤ 1 mínimo	31	576	607	5%	95%
> 1 mínimo	00	50	50	0%	100%
<b>n</b>	<b>31</b>	<b>625</b>	<b>657</b>		
<b>Hemotransfusão</b>					
Sim	2	59	61	3,3%	96,7%
Não	29	567	596	4,8%	95,2%
<b>n</b>	<b>31</b>	<b>626</b>	<b>657</b>		

Fonte: Protocolo de pesquisa, 2008-2010.

Do total de 657 pessoas, 31 apresentaram sorologia positiva para o HTLV I/II através da técnica de ELISA (Symbioys<sup>®</sup>), o que resultou na soroprevalência de 4,7% (31/657) para o vírus (Figura 19).



**Figura 19:** Soroprevalência do HTLV pelo teste ELISA (Symbioys®) nas comunidades de Alcobaça e Ararão, situadas às margens do lago da usina hidrelétrica de Tucuruí/PA.

**Fonte:** Protocolo de pesquisa, 2008-2010.

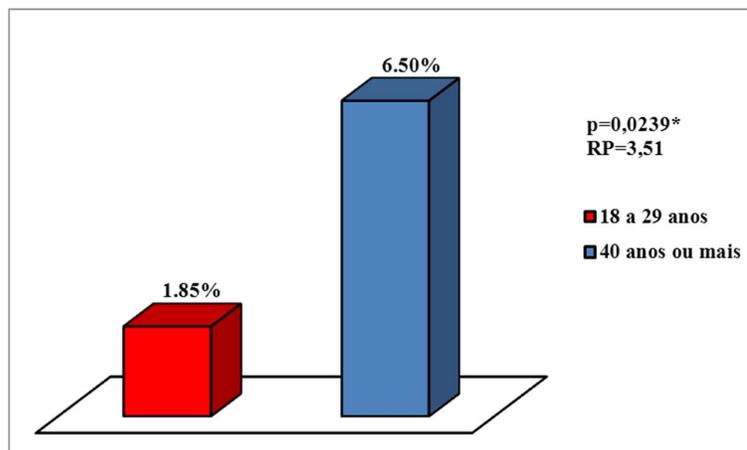
Ao ser analisado as diferentes faixas etárias, somente os indivíduos com idade igual ou superior a 40 anos apresentaram maiores índices de infecção para o HTLV quando comparados àqueles entre 18 e 29 anos ( $p=0,0239$ ). A razão de prevalência foi 3,51 vezes maior naquele grupo do que em relação a este ( $p= 0,0119$ ; IC=95%  $\therefore 1.21 \leq \mu \leq 10.22$ ) (Tabela 02 e Figura 20).

**Tabela 02** - Soroprevalência para o HTLV pelo teste ELISA de acordo com a faixa etária. Tucuruí/2008-2010.

Faixa etária	FREQUÊNCIA	FREQUÊNCIA	Total
	HTLV+ (%)	HTLV- (%)	
18 – 29 anos	4 (1,9%)	212 (98,1%)	216
30 – 39 anos	9 (5,5%)	154 (94,5%)	163
40 anos ou mais	18 (6,5%)	259 (93,5%)	277
<b>Total</b>	<b>31</b>	<b>625</b>	<b>656</b>

$p = 0,0468$  (teste qui-quadrado).

**Fonte:** Protocolo de pesquisa, 2008-2010.

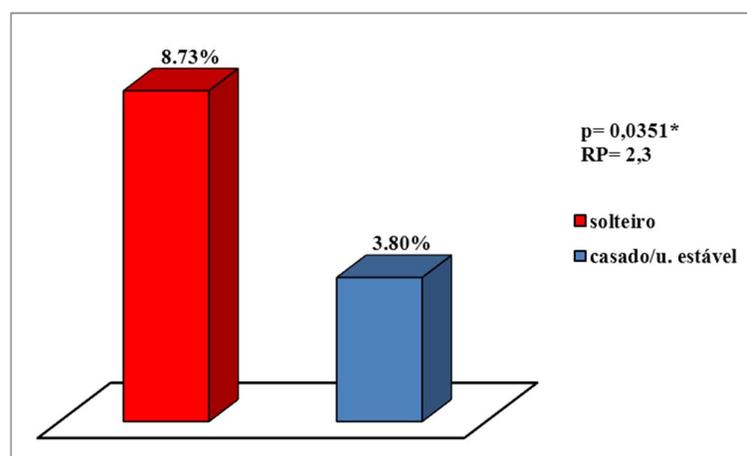


**Figura 20** - Soroprevalência para o HTLV pelo teste ELISA de acordo com a faixa etária (teste Qui-quadrado).

Razão de Prevalência=3,51

**Fonte:** Protocolo de pesquisa, 2008-2010.

Com relação à situação conjugal, os indivíduos solteiros apresentaram as maiores taxas de infecção para o HTLV ( $p=0,035$ ). A razão de prevalência foi 2,3 vezes maior nesse grupo do que entre aqueles que possuem união estável e/ou são casados ( $p=0,0176$  ∴ IC=95%;  $1,31 \leq \mu \leq 4,68$ ) (Figura 21).



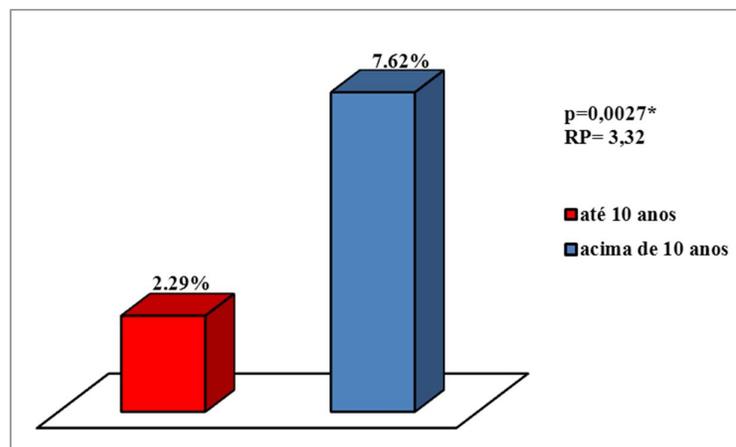
**Figura 21** – Soropositividade para o HTLV pelo teste ELISA levando em consideração o estado civil (teste Qui-quadrado).

Razão de Prevalência=2,3

**Fonte:** Protocolo de pesquisa, 2008-2010.

Indivíduos que residem a mais tempo na área de abrangência do estudo apresentaram maior propensão em adquirir o HTLV ( $p = 0,0027$ ). A razão de prevalência entre aqueles que residem há mais de 10 anos foi 3,32 vezes maior do que entre aqueles que

residem a um período igual ou inferior a 10 anos nas comunidades estudadas ( $p=0,0014$ .: IC=95%;  $1,51 \leq \mu \leq 7,32$ ) (Figura 22).

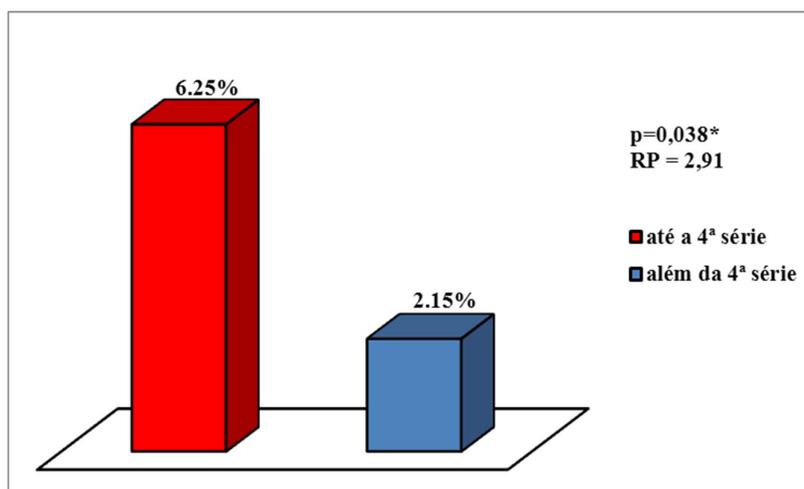


**Figura 22:** Soroprevalência do HTLV pelo teste ELISA levando em consideração o tempo de residência na área de abrangência do estudo (teste Qui-quadrado).

Razão de Prevalência=3,32

**Fonte:** Protocolo de pesquisa, 2008-2010.

Pessoas com escolaridade igual ou inferior a quatro anos apresentaram maior prevalência de infecção para o HTLV do que aqueles com escolaridade superior a esse período ( $p=0,0308$ ). A razão de prevalência foi 2,91 vezes maior nesse grupo do que entre as pessoas cujo grau de instrução extrapolou à 4ª série do ensino fundamental ( $p=0,0154$  .: IC=95%;  $1,13 \leq \mu \leq 7,48$ ) (Figura 23).



**Figura 23 –** Soroprevalência do HTLV pelo teste ELISA considerando-se o grau de escolaridade dos envolvidos na pesquisa (teste Qui-quadrado).

Razão de Prevalência=2,91

**Fonte:** Protocolo de pesquisa, 2008-2010.

A razão de prevalência no sexo feminino foi 1,15 vezes maior do que no sexo masculino. No entanto, não houve diferença estatisticamente significativa quando tais achados foram comparadas entre si ( $p=0,4204$ ; IC=95%;  $0,56 \leq \mu \leq 2,37$ ) (Tabela 03).

**Tabela 03** - Soropositividade para o HTLV pelo teste ELISA levando em consideração o sexo. Tucuruí/2008-2010

<b>SEXO</b>	<b>FREQUÊNCIA HTLV+ (%)</b>	<b>FREQUÊNCIA HTLV- (%)</b>	<b>Total</b>
Feminino	20 (4,98%)	382 (95,02%)	402
Masculino	11 (4,31%)	244 (95,69%)	255
<b>Total</b>	<b>31</b>	<b>626</b>	<b>657</b>

Razão de Prevalência = 1,15 :  $p=0,4204$

Fonte: Protocolo de pesquisa, 2008-2010.

Os indivíduos que residem nas comunidades de desenvolvimento sustentável de Alcobaça e Ararã e que participaram da pesquisa eram nativos da área de abrangência do estudo ou provieram de outros estados da federação brasileira. No entanto, aqueles que apresentaram sorologia positiva para o HTLV, ou eram naturais do estado do Pará ou do estado do Maranhão, o que em ambos os casos, não significou um fator de risco para contrair o HTLV, apesar disso a razão de prevalência dos indivíduos provenientes do estado do Pará foi 1,46 vezes maior do que dos indivíduos oriundos do estado do Maranhão ( $p=0,4170$  : IC=95%;  $0,36 \leq \mu \leq 5,94$ ) (Tabela 04).

**Tabela 04** – Soroprevalência do HTLV pelo teste ELISA em relação ao estado de origem dos indivíduos envolvidos no estudo. Tucuruí/2008-2010.

<b>NATURALIDADE</b>	<b>FREQUÊNCIA HTLV+ (%)</b>	<b>FREQUÊNCIA HTLV- (%)</b>	<b>Total</b>
Pará	29 (5,2%)	529 (94,8%)	558
Maranhão	02 (3,57%)	54 (96,43%)	56
<b>Total</b>	<b>31</b>	<b>583</b>	<b>614</b>

Razão de Prevalência = 1,46 :  $p=0,4170$ .

Fonte: Protocolo de pesquisa, 2008-2010.

A prática da hemotransfusão e/ou a realização de qualquer procedimento cirúrgico não significou um risco aumentado em adquirir a infecção pelo HTLV (Tabelas 05 e 06).

**Tabela 05** – Indivíduos HTLV positivos que realizaram ou não o procedimento de hemotransfusão prévio ao teste Elisa. Tucuruí/2008-2010.

<b>HEMOTRANSFUSÃO</b>	<b>FREQUÊNCIA HTLV+ (%)</b>	<b>FREQUÊNCIA HTLV- (%)</b>	<b>Total</b>
Sim	02 (3,3%)	59 (96,7%)	61
Não	29 (4,8%)	567 (95,2%)	596
<b>Total</b>	<b>31</b>	<b>626</b>	<b>657</b>

p=0,8068 (Teste G).

Fonte: Protocolo de pesquisa, 2009-2010.

**Tabela 06** – Indivíduos HTLV positivos que realizaram ou não qualquer procedimento cirúrgico prévio ao teste Elisa. Tucuruí/2008-2010.

<b>CIRURGIA</b>	<b>FREQUÊNCIA HTLV+ (%)</b>	<b>FREQUÊNCIA HTLV- (%)</b>	<b>Total</b>
Sim	09 (3,73%)	232 (96,27%)	241
Não	22 (5,29%)	394 (94,71%)	416
<b>Total</b>	<b>31</b>	<b>626</b>	<b>657</b>

p = 0,4749 (Qui-quadrado).

Fonte: Protocolo de pesquisa, 2009-2010.

Os indivíduos que relataram ter adquirido infecção prévia de malária, apresentaram maiores taxas de infecção para o HTLV quando comparados com as pessoas que nunca contraíram a malária (p=0,1188). Entretanto este aumento não foi significativo. A razão de prevalência foi 2,63 vezes maior naqueles do que entre estes (p=0,1239.: IC=95%;  $0,64 \leq \mu \leq 10,87$ ) (Tabela 07).

**Tabela 07** - Soroprevalência do HTLV pelo teste ELISA considerando-se a presença de infecção prévia de malária. Tucuruí/2008-2010.

<b>MALÁRIA</b>	<b>FREQUÊNCIA HTLV+ (%)</b>	<b>FREQUÊNCIA HTLV- (%)</b>	<b>Total</b>
Malária sim	29 (5,2%)	527 (94,8%)	556
Malária não	02 (2%)	99 (98%)	101
<b>Total</b>	<b>31</b>	<b>626</b>	<b>657</b>

Razão de Prevalência = 2,63 .: p=0,1239

Fonte: Protocolo de pesquisa, 2008-2010.

Entretanto ao tentar determinar a relação existente entre a soropositividade para o HTLV e as diferentes variáveis do estudo através da utilização estatística da regressão logística múltipla, observou-se que as pessoas que residiam a mais tempo na área de abrangência do estudo são fortemente propensas à aquisição do HTLV ( $p=0,0048$ ) quando comparadas aos demais fatores. Além disso, pode-se sugerir que não houve associação entre o passado malárico e a propensão a resultados sorológicos falso positivos para o HTLV pelo teste ELISA na amostra estudada (Tabela 08).

**Tabela 08** – Regressão Logística Múltipla. Tucuruí/2008-2010.

<b>Termo</b>	<b>Razão de Chances</b>		<b>IC 95 %</b>	<b>Valor p</b>
Tempo de Residência	3,3652	1,4488	7,8165	0,0048
Escolaridade	3,1254	1,1697	8,3511	0,0231
Estado civil	2,6149	1,1947	5,7235	0,0162
Malária	1,7873	0,4017	7,9517	0,4458
Sexo	1,2638	0,5857	2,7270	0,5508

**Fonte:** Protocolo de pesquisa, 2008-2010.

Vale ressaltar que 100% dos indivíduos soropositivos para o HTLV informaram renda familiar abaixo ou igual a 1 salário mínimo. Além disso, o risco de aquisição do vírus através do uso de drogas endovenosas parece estar descartado nas comunidades analisadas, uma vez que nenhuma das pessoas que fizeram parte da pesquisa relatou o uso de qualquer tipo de drogas ilícitas.

## 6. DISCUSSÃO

O Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará é referência no atendimento e diagnóstico à portadores de HTLV no referido estado. Até meados de 2009 tal instituição já havia confirmado 325 casos do vírus além de ter publicado diversos trabalhos científicos abordando tal temática em diferentes áreas da região amazônica. No intuito de acompanhar essa tendência, esse estudo relata a soroprevalência do HTLV nas comunidades de desenvolvimento sustentável de Alcobaça e Ararã, utilizando-se do teste sorológico do tipo ELISA que é sensível, específico (89-100%) e aprovado pela Food and Drug Administration (FDA), bem como pelo Ministério da Saúde do Brasil para o rastreio de rotina de doadores de sangue para detecção de anticorpos anti-HTLV (COSTA, 2010). Essa experiência da UFPA deu o suporte necessário para que essa pesquisa fosse desenvolvida.

Loureiro (2008) avaliou a reprodutibilidade e a validade dos achados obtidos nos testes ELISA, WB e PCR. Ao comparar os resultados do ELISA, tendo como padrão ouro o PCR, 108 amostras tiveram reatividade no PCR e 106 apresentaram os mesmos resultados no teste ELISA, tendo, portanto, sensibilidade de 98,1%. Ao comparar os resultados do ELISA em 83 pacientes tendo como padrão ouro o WB, 81 foram diagnosticados como reagentes no WB e 80 tiveram o mesmo diagnóstico no ELISA, revelando uma sensibilidade de 98,8%. Além disso, os dois pacientes diagnosticados como não reagentes no WB apresentaram os mesmos resultados no teste ELISA.

Oliveira, Avelino (2006) estudaram 15.485 gestantes de Goiânia com 18 resultados positivos para o HTLV rastreados pelo ELISA. O exame de PCR ratificou todos esses achados com prevalência de 0,1% (16/15.484) para o referido vírus. Outro trabalho envolvendo a transmissão vertical em gestantes na região Centro-Oeste do Brasil analisou uma população de 32.512 mulheres. A soroprevalência evidenciada pelo ELISA para o HTLV I/II foi de 0,1% no estado de Mato Grosso do Sul. Segundo os autores, não houve resultados falso-positivos para o teste ELISA quando comparados a outros testes confirmatórios (FIGUEIRÓ-FILHO et al, 2005). Esses trabalhos evidenciaram alta sensibilidade com relação ao teste sorológico aplicado.

Segundo Ishak et al (2007), a Amazônia brasileira é o maior território endêmico para o HTLV, compreendendo mais de 3 milhões de km<sup>2</sup> de uma extensa área de

epidemiologia para a ocorrência de tal infecção. Alguns estudos relacionando a prevalência, distribuição geográfica, definição dos modos de transmissão e manutenção do vírus foram realizados em comunidades pequenas e epidemiologicamente fechadas, confirmando a difusão do HTLV a locais rurais e urbanas, com endemicidade relevantes. Em muitas delas, a transmissão pela via sexual e pela amamentação desempenham um papel importante na manutenção do vírus por causa da aparente ausência do uso de drogas injetáveis e da prática de transfusão sanguínea.

Vallinoto et al (2006), descreve a presença do HTLV utilizando entre outros testes, ensaios imunoenzimáticos do tipo ELISA. 259 indivíduos pertencentes a quatro comunidades na Ilha do Marajó/PA foram estudados (Santana do Arari, n=97; Crairu, n=13; Tartarugueiro, n=49; e Ponta de Pedras n=100). A infecção pelo HTLV foi observada em Santana do Arari (3%) e Ponta de Pedras (1%). Segundo os autores, os resultados representam o primeiro relato de infecção pelo HTLV em um mocambo localizado na Amazônia brasileira.

Estudo conduzido por Ishak et al (1995), utilizou métodos sorológicos e moleculares para identificar a infecção pelo HTLV em 1324 amostras sanguíneas de 25 diferentes comunidades indígenas paraenses. Destas, 104 (7,8%) mostraram ter reatividades ao vírus e a comunidade dos Kayapós teve uma taxa global de soroprevalência de mais de 30%. Índices elevados da infecção foram também observados em outras três comunidades, os Munduruku, Arara do Laranjal e o Tyrio, sugerindo que há focos endêmicos para o HTLV na região amazônica. Além disso, as taxas de infecção tenderam a aumentar com a idade, ressaltando a importância da transmissão sexual e vertical.

É importante salientar que o HTLV-II foi adicionalmente descrito nos grupos indígenas Karib e Je. Esse tipo viral está presente em outras áreas do país, indicando que o HTLV também funciona como um marcador precioso das migrações humanas nas Américas no passado e um provável marcador dos costumes das populações atuais (ISHAK et al, 2003).

Dentro desse contexto amazônico, pode-se citar a disseminação das doenças de alto risco resultantes da construção de hidrelétricas, as quais destacam-se àquelas relacionadas à migração e urbanização. A intensificação da migração e a introdução de novos processos de trabalho, bem como o curso natural e crescente da urbanização acaba por produzir mudanças no padrão epidemiológico que abrange a área do projeto hidrelétrico, sendo possível

evidenciar um aumento da incidência de doenças transmissíveis, como por exemplo, o HIV, hepatite, entre outras. A região onde foi construída a Usina Hidrelétrica de Tucuruí foi objeto de profundas transformações nessas três últimas décadas e o deslocamento e reassentamento de populações nativas e de migrantes com a conseqüente chegada de centenas de trabalhadores, da prostituição e violência, que sempre acompanham os projetos de barragens (COUTO, 1999), pode ser um dos responsáveis pela elevada prevalência do HTLV nas comunidades de Alcobaça e Ararã, alvo da investigação desse estudo e já citada nos resultados. Assim, dos 657 indivíduos analisados no local e período da pesquisa, diagnosticou-se 31 pessoas com sorologia positiva para o HTLV I/II através da técnica de ELISA (Symbioys<sup>®</sup>), o que resultou na soroprevalência de 4,7% (31/657) para o vírus (Figura 19).

No limite da literatura consultada, não foram encontrados dados que representem informações consistentes sobre a real prevalência da infecção pelo HTLV no município de Tucuruí/PA, haja vista que os estudos realizados na região Norte do país em sua maioria restringem-se a grupos de doadores de sangue e/ou de populações fechadas. Entretanto, quando se extrai informações epidemiológicas do HTLV nessa área de abrangência da pesquisa, os dados podem traduzir-se em importantes informações, uma vez que o referido município recebeu um grande fluxo de pessoas provenientes de várias regiões do Brasil nos últimos anos impulsionados pela construção de sua hidrelétrica. No entanto, esses dados não representam informações sobre a real prevalência da infecção pelo HTLV na cidade de Tucuruí como um todo, o que poderia ser possível por meio de uma análise epidemiológica regional de prevalência na população, mas não somente em uma área restrita como esse estudo se propôs a analisar.

Vale ressaltar também que o diagnóstico sorológico do tipo ELISA pode gerar resultados falso-positivos e a provável causa possa estar associada à presença de malária na região do estudo, além dos procedimentos sucessivos de congelamento e descongelamento das amostras, bem como o armazenamento das mesmas por períodos prolongados, o que poderia levar à aderência inespecífica de imunoglobulinas à fase sólida durante a realização do teste ELISA (LINS, 2004). Ainda assim, não se pode descartar outras possíveis fontes de viés, como a variabilidade entre os fabricantes e/ou entre o pessoal do laboratório responsável pelos testes.

Do total de indivíduos que participaram dessa pesquisa (657), quinhentos e cinquenta e seis (556) já haviam contraído a infecção de malária previamente à realização do teste ELISA anti HTLV; e destas, vinte e nove (29) apresentaram sorologia positiva para o HTLV com soroprevalência de 5,2% (tabela 01 e Figura 24). Assim, das trinta e uma (31) pessoas com sorologia positiva para o HTLV, vinte e nove (29) já tinham sido infectadas previamente pela malária. Isso pode ser responsável por um processo que gere resultados falso-positivos do teste ELISA ao HTLV e no caso das comunidades de Alcobaça e Ararão pode ter elevado sua soroprevalência que foi de 4,7%.

Sodré e colaboradores (2010) avaliaram a Soroepidemiologia da infecção pelo HTLV-I/II em população assistida pelo programa saúde da família em Salvador, Bahia. Das 765 amostras testadas, 15 foram repetidamente positivas, correspondendo a uma soroprevalência geral de 1,96% para o vírus. Nieto et al (2007), analisaram 8913 amostras entre abril de 1999 e agosto de 2004, utilizando o teste ELISA em doadores de sangue de Bogotá/ Colômbia. Os resultados mostram uma soroprevalência de 0,07% para o HTLV. Entre as 4900 amostras de doadores de sangue em Dakar/ Senegal, Diop et al (2006) encontraram soroprevalência de 0,16% para o referido vírus (8/4900). Os achados supra relatados quando comparados aos das comunidades de Alcobaça e Ararão, mostram-se bem inferiores.

Estudo realizado na Fundação Pró-sangue de São Paulo analisou 9.942 amostras no ano de 2001, sendo registrado prevalência de 0,06% para o HTLV. Outras pesquisas mostram prevalência de infecção para o mesmo vírus de 0,07% em Maringá/PR entre os anos de 2003 e 2006, 0,11% em Rio Branco/AC entre 1998 e 2001 (LIMA et al, 2010). Com o objetivo de determinar a prevalência da infecção pelo HTLV entre as comunidades negras remanescentes de quilombos no Brasil central, um total de 1837 indivíduos foram avaliados, entre os quais 09 apresentaram soropositividade para o HTLV, resultando em uma prevalência de 0,5% (NASCIMENTO, 2009). Esses índices são bem menores do que aqueles que fazem parte dessa pesquisa.

Estudos relativos à prevalência do HTLV-I/II no estado do Pará em geral são escassos na literatura e muitas vezes divergem bastante entre si. No entanto, sob qualquer ótica a prevalência do HTLV nas comunidades de Alcobaça e Ararão mostraram-se bem superiores aos trabalhos supracitados. Desigualdades no tamanho das amostras, diferenças de metodologia empregada, condições socioepidemiológicas e pluralidade de etnias podem ser

responsáveis por essas diferentes taxas encontradas nas diversas regiões do país, o que de forma alguma impede que se sugira que as regiões analisadas em Tucuruí possam ser prováveis áreas endêmicas para o HTLV, uma vez que ultrapassa valores entre 1-2% na população adulta (CATALLAN-SOARES et al, 2005).

As características demográficas do grupo de pessoas que fizeram parte desse estudo refletem que a maioria possui idade superior a 40 anos (Figura 20). Eshima et al (2009), analisaram a presença de anticorpos anti HTLV em 272.043 amostras de sangue em região de alta endemicidade no Japão. Os resultados evidenciaram que a soroprevalência para o HTLV foi menor no subgrupo de indivíduos mais jovens (16-19 anos,  $p = 0,0011$ ), semelhante para os subgrupos de idade intermediária (20-29 anos e 30-39 anos), porém significativamente maior para os de idade acima de 40 anos ( $p < 0,0001$ ). Dessa forma, os autores concluíram que a infecção pelo HTLV é mais prevalente à medida que a idade vai elevando-se. Tais resultados são compatíveis aos dessa pesquisa.

Com o objetivo de determinar a prevalência do HTLV I/II em gestantes no Gabão, Etenna et al (2008) realizaram um levantamento epidemiológico nas cinco principais cidades do país, envolvendo um total de 907 indivíduos. A soroprevalência foi de 2,1% para o vírus e segundo os autores, os resultados mostraram um incremento da prevalência à medida que houve aumento na faixa etária ( $p < 0,05$ ). Resultado semelhante é descrito por Moxoto et al (2007). Esses achados condizem com os resultados citados nesse estudo.

Estudo conduzido por Forbi, Odetunde (2007), em amostras de 120 mulheres grávidas e 166 trabalhadores do sexo comercial de Ibadan/Oyo, na Nigéria, resultou em 20 gestantes (16,7%) e 38 (22,9%) trabalhadoras do sexo soropositivas ao HTLV, sendo que, em ambos os grupos, a soropositividade para o vírus aumentou com a idade.

A situação conjugal relata os maiores índices de infecção entre os solteiros (Figura 21). Resultado diferente foi observado por Souza et al (2009), onde a análise do perfil epidemiológico de indivíduos infectados pelo HTLV atendidos no ambulatório de neuroinfecção do Hospital Universitário Gafrée e Guinle (HUGG) da Universidade Federal do estado do Rio de Janeiro (UNIRIO) evidenciou maior prevalência entre os casados (45,5%) em relação aos solteiros (27,3%). No entanto, estudo retrospectivo conduzido por Lima et al (2010) entre os anos de 1995 a 2008 no hemocentro regional de Uberaba/MG, concluiu que

entre os doadores soropositivos para o HTLV, os indivíduos solteiros (não casados) apresentaram os maiores índices de infecção para o vírus (20/77.440). Já pesquisa conduzida em comunidade no distrito de Ngwelezane/KwaZulu envolvendo um total de 1.018 pessoas relata que não há associação significativa entre a soropositividade para o HTLV e os diferentes estados civis (BHIGJEE et al, 1993).

No Pará a amamentação é uma prática comum, incentivada por órgãos governamentais e não governamentais de saúde. Além disso, o hábito cultural da amamentação cruzada, já citado nesse estudo, parece ser bastante presente nas comunidades de Alcobaça e Ararão. (ISHAK et al, 2001; BITTENCOURT et al, 2006; LIMA, 2008). Uma possível transmissão intrafamiliar somado à transmissão sexual do HTLV parece contribuir para a perpetuação do vírus nessas regiões analisadas, uma vez que aparentemente há a ausência do uso de drogas injetáveis nesses locais e a prática da hemotransfusão não refletiu em maior propensão na aquisição do vírus (Tabela 05).

Trabalho conduzido por Costa (2010) na região Norte do país determinou a soroprevalência de anticorpos anti HTLV-I/II entre os familiares de portadores confirmados do vírus, matriculados no ambulatório do NMT da UFPA. Em seu estudo transversal envolvendo 82 pacientes e seus respectivos familiares utilizou-se o teste ELISA no período entre junho de 2007 e novembro de 2009. A Soroprevalência da infecção foi observada em 40,2% (33/82) das famílias. A transmissão de mãe para filho (a) ocorreu em 23,2% (19/82) dos familiares. A transmissão sexual provável ocorreu em 25,6% (21/82) e em 42% (21/50) dos casais, com taxas de soropositividade de esposas e maridos de 53,1% (18/34) e 18,8% (3/16), respectivamente. O autor concluiu que existe agregação da infecção nas famílias investigadas e que a propagação do vírus se dá principalmente através do contato sexual e amamentação. Estudo semelhante ao de Costa (2010) na área de abrangência dessa pesquisa poderia ou não ratificar os achados representados na Figura 22.

Amostras de sangue de índios da aldeia Kararao (Kayapó) foram analisadas por Ishak et al (2001) usando métodos sorológicos e moleculares para caracterizar a transmissão do HTLV-II. Segundo tais autores, reatividade específica para o HTLV-IIc foi observada em 03 dos 26 indivíduos, dos quais duas amostras eram de mãe e filho. Seqüência de nucleotídios do segmento 5' LTR e a análise filogenética mostrou alta similaridade genética (99,9%) entre a mãe e a criança. O presente estudo fornece evidência molecular da transmissão intrafamiliar

e vertical do HTLV-IIc entre tais descendentes e por um mecanismo que é em grande parte responsável pela endemicidade do HTLV na região amazônica. Embora a verdadeira via de transmissão seja desconhecida, o aleitamento materno parece ser mais a provável.

Como já relatado inicialmente, o HTLV comporta-se epidemiologicamente sob o aspecto de “cluster”, ou seja, essa tendência que o vírus possui de agrupar-se em determinados locais faz com que as pessoas que integram as comunidades de Alcobaça e Ararão compartilhem fatores de risco entre si à transmissão do HTLV, os quais se tornam determinantes a uma possível perpetuação do vírus nessas comunidades. Além disso, as regiões de desenvolvimento sustentável estudadas são caracteristicamente rurais e semi-isoladas, facilitando ainda mais a agregação da infecção nos locais estudados. Esses relatos podem exemplificar em parte essa permanência do HTLV nos locais pesquisados, pois o maior tempo de residência na área de abrangência do estudo também refletiu em maior risco de adquirir a infecção pelo HTLV (Figura 22).

A baixa escolaridade também fez parte dos achados dessa pesquisa (Figura 23), bem como em estudos conduzidos em Salvador/BA (DOURADO et al, 2003). Resultado similar também foi encontrado por Murphyet al (2009) e Orland et al (2004), envolvendo mais de 1000 indivíduos infectados pelo HTLV I/II. Os achados evidenciaram maior prevalência do HTLV naqueles com menor grau de instrução e renda do que em soronegativos ( $p < 0,05$ ).

De acordo com Moxoto et al (2007), a baixa escolaridade está associada com maior soroprevalência em mulheres infectadas pelo HTLV-I em Salvador, Bahia. Estudo realizado no Centro Médico Docente Assistencial de Brotas, centro de referência para a assistência integral e interdisciplinar de indivíduos infectados pelo HTLV-I e II, mostrou em seus resultados que 60,1% (39/64) das mulheres soropositivas para o vírus possuíam escolaridade inferior a 8 anos e destas, aproximadamente 80% tinham renda familiar menor a três salários mínimos.

Dal Fabro et al (2005), estimou a prevalência da infecção pelo HTLV I/II em gestantes no estado do Mato Grosso do Sul, por meio das técnicas ELISA, Western Blot e PCR. Foram examinadas 116.689 gestantes, sendo diagnosticadas 153 mulheres soropositivas para o HTLV (0,13%). Os resultados evidenciaram que com relação ao grau de instrução,

75% das gestantes (116/153) possuíam 7 anos ou menos de escolaridade com diferença estatística significativa entre os diferentes graus de escolaridade ( $p=0,001$ ).

Com relação ao sexo dos envolvidos no estudo, o estado de procedência dos mesmos, a prática de hemotransusão, bem como a realização de procedimentos cirúrgicos, observou-se que os resultados mostraram-se estatisticamente não significativos (Tabelas 02, 03, 04 e 05, respectivamente).

Entretanto, Van Tienen et al (2010), relata taxa de infecção para o HTLV de 4,6% em Guiné Bissau/África no ano de 2007, tendo maior prevalência entre as mulheres. Estudo conduzido por Pouliquen et al (2004), envolvendo 1035 doadores de sangue regulares de vários grupos étnicos da Guiana, mostrou que os doadores do sexo feminino tiveram também maior soroprevalência para o HTLV (3,6%) quando comparados com os de sexo masculino (0,7%).

Por outro lado, estudo realizado por Quispe et al (2009) em doadores de sangue de Arequipa, região montanhosa no sul do Peru, ao analisar 2732 indivíduos, utilizando-se do teste ELISA e confirmados por WB, afirma que a grande maioria dos indivíduos soropositivos para o HTLV eram do sexo masculino. Tamegão-Lopes et al (2006), analisaram 53 amostras de doadores de sangue da Fundação HEMOPA, na cidade de Belém do Pará, utilizando o teste ELISA. Os achados evidenciaram maiores taxas de infecção pelo HTLV no sexo masculino.

Os estados do Pará e do Maranhão segundo Catallan-Soares et al (2005) são reconhecidos como áreas endêmicas para o HTLV. Tais autores afirmam que os referidos estados possuem altas taxas de infecção para o vírus, despontando com soroprevalência bastante elevada (9,1 e 10 a cada 1000 doadores de sangue, respectivamente).

Estudo realizado por Alarcón et al (2009), analisou 2492 mulheres em Lima, Peru. O HTLV foi confirmado em 42 delas (1,7%) e as que relataram história de transfusão sanguínea tiveram quase 4 vezes mais chances de ser soropositivas ao vírus. Moxoto et al (2007), já citado nessa pesquisa, afirma em seu estudo que as mulheres HTLV positivas receberam mais hemotransusão que as soronegativas ( $p<0,01$ ; IC95%), principalmente se a prática da hemotransusão ocorreu antes de 1993, quando a triagem para o HTLV ainda não era obrigatória nos bancos de sangue brasileiros. No entanto, Bhigjee et al (1993), afirmam

que em uma comunidade no distrito de Ngwelezane/KwaZulu envolvendo 1.018 indivíduos que não houve associação significativa entre àqueles que relataram ou não histórico de transfusão sanguínea prévia.

Devido à diversidade populacional da Amazônia e os fluxos migratórios constantes acelerados pela construção da usina hidrelétrica de Tucuruí, justifica-se necessário mais estudos em outras áreas da cidade para completar o quadro epidemiológico da infecção no referido município e para uma melhor estimativa do risco de transmissão do HTLV I/II. Apesar de a amostragem utilizada ser considerável, não foi possível qualquer tipo de extrapolação fidedigna de análise para o que ocorre na população em sua plenitude do município de Tucuruí, mas somente aos locais estudados. Por isso, a importância de se estender as pesquisas de caráter epidemiológico dos grupos específicos para a população em geral, uma vez que a prevalência encontrada nesse estudo foi bastante significativa e isso por si só já justificaria a necessidade da introdução de triagem para detecção de anticorpos para o HTLV no referido município.

É importante salientar que a infecção pelo HTLV na população do estado do Pará e do Brasil não tem sido tratada como um problema de saúde pública. Porém, o HTLV representa uma causa considerável de sofrimento humano nos portadores sintomáticos, sendo um dos motivos pelos quais não se justifica a inércia na espera que essa infecção se dissemine e chegue a causar sofrimento em muitos outros indivíduos. Além disso, por acreditar que há uma incidência diferenciada do HTLV em cada parte da região amazônica, visto suas dimensões geográficas, sua particularidade econômica e cultural torna-se importante a divulgação e educação da infecção pelo HTLV para que se possa adequar as propostas de assistência e de políticas públicas de saúde visando um atendimento global e multidisciplinar.

## 7. CONCLUSÕES

A soroprevalência para o HTLV-I/II encontrada nessa pesquisa foi de 4,7. Tal prevalência é considerada alta segundo a literatura vigente, justificando-se um rastreamento viral nos locais do estudo já que a possibilidade de transmissão vertical e sexual é alta.

Dentre os possíveis fatores de associação à transmissão do HTLV, alguns assumiram significância estatística, tais como: faixa etária acima de 40 anos de idade, estado civil solteiro, grau de escolaridade inferior a 4ª série do ensino fundamental e o tempo de residência no local do estudo superior a 10 anos, o qual significou em maior fator de impacto para se contrair o HTLV. O uso de drogas injetáveis, a prática da hemotransfusão e/ou a realização de qualquer procedimento cirúrgico não significou um risco aumentado em adquirir a doença.

Vale ressaltar também que a área onde se desenvolveu a pesquisa é considerada endêmica para a malária e isso pode ter elevado o número de resultados falso positivos para o HTLV e, portanto, a soroprevalência do estudo em questão.

## REFERÊNCIAS

ALARCÓN, J. O.; FRIEDMAN, H. B.; MONTANO, S. M.; ZUNT, J. R.; HOLMES, K. K.; QUINNAN, G. V. Endemicidade do HTLV I entre Gestantes no Peru. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 42(5), p. 604–609, 2009.

ANCONA, C.A.; LEITÃO, V.A. Disfunções Miccionais de Causa Neurológica. In: Reabilitação do Assoalho Pélvico nas Disfunções Urinárias e Anorretais. **Segmento Farma**, p. 195-204, São Paulo, 2005.

ARAÚJO, A.Q.C.; HALL, W.W. Human T-lymphotropic Vírus Type II and Neurological Diasese. **Ann Neurol**, v.56, p. 10-19, jul. 2004.

ARAÚJO, A.Q.C.; SILVA, M.T.T. Vírus Linfotrópico de Células T Humanas Tipo I e Doenças Associadas. In: COURA, JR. **Dinâmica das Doenças Infecciosas e Parasitárias**. Rio de Janeiro: Ganabara Koogan, p. 1891-98, 2005.

ARAÚJO, A.Q.C.; SILVA, M.T.T. The HTLV-I Neurological Complex. **Lancet Neurol**, v. 5, p. 1068-76, 2006.

ASQUITH, B.; ZHANG, Y.; MOSLEY, A.; DE LARA, C.; WALACE, D.; WORTH, A.; KAFTANTZI, L.; MEEKING, K.; GRIFFIN, G.; TANAKA, Y.; TOUGH, D.; BEVERLEY, P.; TAYLOR, G.; MACALLAN, D.; BANGHAN, C. In Vivo T Lymphocyte Dynamics in Humans and the Impact of Human T-lymphotropic Virus I Infection. **PNAS – Proc Natl Acad Sci USA**. v. 104, n. 19, p. 8035-40, may. 2007.

ASQUITH, B.; BANGHAN, C. How Does HTLV-I Persist Despit a Strong Cell-Mediated Immune Response? **Trends immunol**, v. 29, n. 1, p. 4-11, 2008.

AYRES, M.; AYRES Jr, M.; AYRES, D. L.; SANTOS, A. S. Aplicações Estatísticas nas Áreas das Ciências Biológicas e Médicas. In: AYRES, M. Duas amostras Independentes. Belém, p. 125-45, 2007.

BARMAK, K.; HARHAJ, E.; GRANT, C.; ALEFANTIS, T.; WIGDAHL, B. Human T cell Leukemia Virus Type I-Induced Disease: Pathways to Cancer and Neurodegeneration. **Virology**, v. 308, p. 1–12, 2003.

BEST, I.; ADAUI, V.; VERDONCK, K.; GONZÁLEZ, E.; TIPISMANA, K.; CLARK, D.; GOTUZZO, E.; VANHAM, G. Proviral Load and Immune Markers Associated With Human T- Lymphotropic Virus Type I (HTLV-1) Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis (HAM/TSP) in Peru. **Clinl Exp Immunol**, v. 146, p. 226-33, 2006.

BEBY-DEFAUX, A.; FRUGIER, F; BOURGOIN, A; MOYNET, D; HAJJAR, C; SAINTE FOIE, S; GUILMAIN, B; AGIUS, G. Nucleotide Sequence Analysis of Human T-cell Lymphotropic Virus Type I pX and LTR Regions from Patients With Sicca Syndrome. **J Med Viro**, v. 59, p. 245-55, 1999.

BÉRTOLI, M.; MOITINHO, L. R. Malária no Estado do Paraná, Brasil. **RevSoc Bras Med Trop**. v. 34, n. 1, p. 43-7, 2001.

BHIGJEE, A. I.;VINSEN, C.; WINDSOR, I. M.;GOUWS, E.; BILL, P. L.; TAIT, D. Prevalence and Transmission of HTLV-I Infection in Natal/KwaZulu.**S Afr Med J**. v. 83(9), p. 665-7, 1993.

BIGLIONE, M.;VIDAN, O.; MAHIEUX, R.; DE COLOMBO, M.; DE LOS ANGELES B. M.; BONNET M, PANKOW, G.; DE EFRON, M. A, ZORRILLA, A.; TEKAIA, F.; MURPHY, E.; DE THÉ G.; GESSAIN, A. Seroepidemiological and Molecular Studies of Human T cell Lymphotropic Virus Type II, Subtype b, in Isolated Groups of Mataco and Toba Indians of Northern Argentina. **AIDS Res Hum Retroviruses**,v. 15(5), p. 407-17, Mar/1999.

BITTENCOURT, A. L.;DOURADO, I.; FILHO, P. B.; SANTOS, M.; VALADÃO, E.; ALCANTARA, L. C.; GALVÃO-CASTRO, B. Human T-cell Lymphotropic Virus Type 1 Infection Among Pregnant Women in Northeastern Brazil. **J Acquir Immune Defic Syndr**, v. 26 (5), p. 490-4, apr. 2001.

BLAQUIÈRE, G.;BOLO, M.; INAMO, J.; DAOUDAL, P.; DELAUNAY, C.; PAGNOT, R.; NUMÉRIC, P. Primary Pulmonary Hypertension Associated with HTLV-I Retrovirus Infection at the Adult T-Cell Leukemia Lymphoma Stage. **Presse Med**, v. 33(5), p. 316-7, Mar, 2004.

BRAND, H.; ALVES, J. G. B.; PEDROSA, F.; LUCENA-SILVA, N. Leucemia de Células T do Adulto. **Rev Bras Hematol Hemoter**, v.31, n.5, Sep. 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema de Informação de Atenção Básica – SIAB. **Cadastramento familiar no Programa Saúde da Família do município de Tucuruí, zona rural**. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?siab/cnv/SIABFpa.def>>. Acessado em: maio. 2010.

CALLATINI, S.; CHEVALIER, A.; DUPREZ, R.; BASSOT, S.; FROMENT, A.; MAHIUEX, R.; GESSAIN, A. Discovery of a New Human T-cell Lymphotropic virus (HTLV-III) in Central África. **Retrovirology**, v. 2, n. 30, 2005.

CARDOSO, M.S.O. **Avaliação clínica de doadores de sangue portadores de vírus linfotrópico de células T humanas (HTLVI/II)**. 2002. 82f. Dissertação (Mestrado em Doenças Tropicais) – Universidade federal do Pará, Núcleo de Medicina Tropical, Programa de Pós-graduação em Doenças Tropicais, 2002.

CARNEIRO-PROIETTI, A. B.;CATALAN-SOARES, B. C.; CASTRO-COSTA, C. M.; MURPHY, E. L.;SABINO, E. C.;HISADA, M.; GALVÃO-CASTRO, B.; ALCANTARA L. C.; REMONDEGUI, C.; VERDONCK, K.; PROIETTI, F. A.HTLV in the Americas: Challenges and Perspectives. **Rev Panam Salud Publica**,v. 19, p. 44-53, jan. 2006.

CASTRO, L. H. M.; CHAVES, F.; CALLEGARO, D.; NÓBREGA, J. P.; SCAFF, M. HTLV I Associated Myelopathy in Brazil. **Arq Neuropsiquiat**, v. 47, p. 501-02, 1989.

CASTRO-COSTA, C.M.; ARAÚJO, A.Q.C.; MENNA-BARRETO, M.; PENALVA-DE-OLIVEIRA, A.C.; Guia de Manejo Clínico do Paciente com HTLV. **Arq Neuropsiquiat**, v. 63, n. 2-b, p. 548-51, 2005.

CASSEB, J.; PENALVA-DE-OLIVEIRA, A.C. The Pathogenesis of Tropical Spastic Paraparesis/Human T Cell Leukemia Type I Associated Myelopathy. **Braz J Med Biol Res**, v. 33, n.12, p. 1395-401, 2000.

CASSEB, J.; FURUMORI, L.M.; VERGARA, M.P.; SANABANI, S.; MARCHIORI, P.E.; DUARTE, A.J.; OLIVEIRA, A.C. Lack of *tax* Diversity for Tropical Spastic Paraparesis/Human T-cell Lymphotropic Virus Type I (HTLV I) Associated Mielopathy Development in HTLV I Infected Subjects in São Paulo, Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 101, n. 3, p. 273-76, may. 2006.

CATALAN-SOARES, B.; CARNEIRO-PROIETTI, A. B de F.; PROIETTI, F. A. Heterogeneous geographic distribution of human T-cell lymphotropic viruses I and II (HTLV-I/II): serological screening prevalence rates in blood donors from large urban areas in Brazil. **Cad Saúde Pública**, v. 21(3), p. 926-31, mai/jun, 2005

COLIN, D. D.; ALCÂNTARA JÚNIOR, L. C.; SANTOS, F. L.; UCHÔA, R.; TAVARES-NETO, J. Seroprevalence of Human T cell Lymphotropic Virus Infection and Associated Factors of Risk in Blood Donors of Rio Branco City, AC, Brazil (1998-2001). **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 36(6), p. 677-83, 2003.

COSTA, Carlos Araújo. **Transmissão Intrafamiliar do HTLV: Investigação Sorológica em familiares de Pacientes Acompanhados no Ambulatório do Núcleo de Medicina Tropical da UFPA**. 2010. 109f. Dissertação (Mestrado em Doenças Tropicais) – Universidade Federal do Pará, Núcleo de Medicina Tropical, Programa de Pós Graduação em Doenças Tropicais, 2010.

COUTO, R. C. S. **Hidrelétricas e Saúde na Amazônia: Um Estudo Sobre a Tendência da Malária na Área do Lago da Hidrelétrica de Tucuruí/PA**. 1996. 135f. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) - Escola Nacional de Saúde Pública. FIOCRUZ, Rio de Janeiro, 1996.

COUTO, R. C. S. Saúde e Projetos de Desenvolvimento na Amazônia. **Novos Cadernos NAEA**, v. 2 (2), p. 205-15, 1999.

DAL FABRO, M. M. F. J.; DA CUNHA, R. V.; BÓIA, M. N.; PORTELA, P.; BOTELHO, C. A.; DE FREITAS, G. M. B.; SOARES, J.; FERRI, J.; LUPION, J. Infecção pelo HTLV 1/2: Atuação no Pré-natal como Estratégia de Controle da Doença no Estado de Mato Grosso do Sul. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 41(2), p. 148-51, 2008.

DIOP, S.; CALATTINI, S.; DAKOU, J. A.; THIAM, D.; DIAKHATÉ, L.; GESSAIN, A. Seroprevalence and Molecular Epidemiology of Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 (HTLV-1) and HTLV-2 in Blood Donors from Dakar, Senegal. **J Clin Microbiol**, v. 44 (04), p. 1550–1554, 2006.

COLIN, D. D.; ALCÂNTARA, L. C. J.; SANTOS, F. L. N.; UCHÔA, R.; TAVARES-NETO, J. Prevalência da Infecção pelo Vírus Linfotrópico Humano de Células T e Fatores de Risco Associados à Soropositividade em Doadores de Sangue da Cidade de Rio Branco, AC, Brasil (1998-2001). **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 36 (6), p. 677-83, 2003.

DOURADO, I.; ALCANTARA, L. C.; BARRETO, M. L.; TEIXEIRA, G. M.; GALVÃO-CASTRO, B. HTLV I In the General Population of Salvador, Brazil: A City with African Ethnic and Sociodemographic Characteristics. **J Acquir Immune Defic Syndr, USA**, v. 34 (5), p. 527-31, 2003.

ESHIMA, N.; IWATA, O.; IWATA, S.; TABATA, M.; HIGUCHI, Y.; MATSUSHI, T.; KARUKAYA, S. Age and Gender Specific Prevalence of HTLV-1. **J Clin Virol**, v. 45(2), p. 135-8, 2009.

ETENNA, S. L.; CARON, M.; BESSON, G.; MAKUWA, M.; GESSAIN, A.; MAHÉ, A.; KAZANJI, M. Carga Proviral do Vírus HTLV I e II em Gestantes no Gabão, África Central. **J Clin Microbiol**, p. 3607–14, 2008.

FARIAS, N.; BUCHALLA, C. M. A Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde da Organização Mundial de Saúde: Conceitos, Usos e Perspectivas. **Rev Bras Epidemiol**, v.8, n.2, p. 187-93, jun. 2005.

FERREIRA, O. C. Jr.; PLANELLES, V.; ROSENBLATT, J. D. Human T-cell Leukemia Viruses: Epidemiology, Biology and Pathogenesis. **Blood Rev**, v. 11, n. 2, p. 91-104, jun. 1997.

FIGUEIRÓ-FILHO, H. A.; LOPES, A. H. A.; SENEFFONTE, F. R. A.; SOUZA JÚNIOR, V. G.; BOTELHO, C. A.; DUARTE, G. Infecção pelo Vírus Linfotrópico de Células T Humanas e Transmissão Vertical em Gestantes da Região Centro-Oeste do Brasil. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 27(12), p. 719-25, 2005.

FORBI, J. C.; ODETUNDE, A. B. Human T-cell Lymphotropic Virus in a Population of Pregnant Women and Commercial Sex Workers in South Western Nigeria. **Afr Health Sci**, v. 7(3), p. 129-32, 2007.

FRANZOI, A. C.; ARAÚJO, A. Q. Disability Profile of Patients with HTLV-I-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis Using the Functional Independence Measure (FIM). **Spinal Cord**, v. 43(4), p. 236-40, 2005.

FULK, G. D. Locomotor Training and Virtual Reality-based Balance Training for an Individual with Multiple Sclerosis: a case report. **J Neurol Phys Ther**, v. 29(1), p.34-42, 2005.

FURUKAWA, Y.; YAMASHITA, M.; USUKU, K.; IZUMO, S.; NAKAGAWA, M.; OSAME, M. Phylogenetic Subgroups of human T cell lymphotropic virus (HTLV) Type I in the tax Gene and Their Association With Different Risks for HTLV I-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. **J Infect Dis**, v. 182, n. 5, p. 1343-9, 2000.

FURUYA, T.; NAKAMURA, T.; SHIRABE, S.; NISHIURA, Y.; TSUJINO, A.; GOTO, H.; NAKANE, S.; EGUCHI, K.; NAKAMURA, H.; NAGATAKI, S. Heightened transmigrating activity of CD4-positive T cells through reconstituted basement membrane in patients with human T lymphotropic virus type I-associated myelopathy. **Proc Assoc Am Physicians**, v. 109, p. 228 - 36, 1997.

GOTUZZO, E.; ARANGO, C.; ARAUJO, A. Q. C.; ISTURIZ, R. E. Human T-cell Lymphotropic Virus I in Latin America. **Infectious Diseases Clinic North America**, v. 14, p. 211-239, 2000.

GRASSMANN R.; ABOUD, M.; JEANG, K. T. Molecular Mechanisms of Cellular Transformation by HTLV-1 Tax. **Oncogene**, v. 24, p. 5976-85, 2005.

GRINDSTAFF, P.; GREENER, G. The Peripheral Nervous Complications of HTLV I Myelopathy (HAM/TSP) Syndromes. **Semin Neurol**, v. 25, n.3, p. 315-27, sep. 2005.

GUERREIRO, J. B.; SANTOS, S. B.; MORGAN, D. J.; PORTO, A. F.; MUNIZ, A. L.; HO, J. L.; TEIXEIRA, A. L. JR.; TEIXEIRA, M. M.; CARVALHO, E. M. Levels of Serum Chemokines Discriminate Clinical Myelopathy Associated with Human T Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1)/Tropical Spastic Paraparesis (HAM/TSP) Disease from HTLV-1 Carrier State. **Clin Exp Immunol**, v. 145(2), p. 296-301, 2006.

HALL, W. W.; KUBO, T.; IJICHI, T.; TAKAHASHI, H.; ZHU, S. W. Human T-cell Leukemia/Lymphoma Virus, Type II (HTLV-II): Emergence of an Important Newly Recognized Pathogen. **Semin Virol**, v. 5, p. 165-78, 1994.

HISADA, M.; MALONEY, E. M.; SAWADA, T.; MILEY, W. J.; PALMER, P.; HANCHARD, B.; GOEDERT, J. J.; MANN, A. Virus Markers Associated with Vertical Transmission of Human T Lymphotropic Virus Type I in Jamaica. **Clinical Infectious Diseases**, v. 34, p. 1551-7, june. 2002.

HOLLSBERG, P.; HAFLER, D. A. Pathogenesis of Diseases Induced by Human Lymphotropic Virus Type I Infection. **N Engl J Med**, v. 328, n. 16, p. 1173-82, 1993.

IMAJO, K.; SHINAGAWA, K.; TADA, S.; TSUBOTA, T.; KIMURA, I. Detection of the *pX* gene of Human T-Lymphotropic Virus Type I in Respiratory Diseases with Diffuse Interstitial Pulmonary Shadows and Lung Cancer. **Acta Med Okayama**, v.47 (6), p. 363-8, Dec, 1993.

ISHAK, R.; HARRINGTON, W. J JR.; AZEVEDO, V. N.; EIRAKU, N.; ISHAK, M. O.; GUERREIRO, J. F.; SANTOS, S. B.; KUBO, T.; MONKEN, C.; ALEXANDER, S. Identification of Human T cell Lymphotropic Virus Type IIa Infection in the Kayapo, an Indigenous Population of Brazil. **AIDS Res Hum Retroviruses**, v. 11(7), p. 813-21, 1995.

ISHAK, R.; CAVALCANTE, F.; VALLIONTO, A. C.; AZEVEDO, V.N.; ISHAK, M. O. G. HTLV I Associated Myelopathy in the Northern Region of Brazil (Belém-Pará): Serological and Features of Three Cases. **Rev Soc Bras Med Trop**, v.35, p. 243-6, 2002.

ISHAK, R.; VALLIONTO, A. C.; AZEVEDO, V. N.; ISHAK, M. O. G. Epidemiological Aspects of Retrovirus (HTLV) Infection Among Indian Populations in the Amazon Region of Brazil. **Cad Saúde Pública**, v.19, n. 4, Rio de Janeiro, Jul/Aug. 2003.

ISHAK, R.; VALLINOTO, A. C. R.; AZEVEDO, V. N.; VICENTE, A. C. P.; HALL, W.W.; ISHAK, M. O. G. Molecular Evidence for Infection by HTLV-2 Among Individuals with Negative Serological Screening Tests for HTLV Antibodies. **Epidemiol Infect**, v. 135, p. 604-9, 2007.

JACOB, F.; SANTOS-FORTUNA, E.; AZEVEDO, R. S, CATERINO-DE-ARAÚJO, A. Serological Patterns and Temporal Trends of HTLV-1/2 Infection in High-risk Populations Attending Public Health Units in São Paulo, Brazil. **J Clin Virol**, v.42 (2), p. 149-55, jun/2008.

JEFFERY, K. J.; SIDDIQUI, A. A.; BUNCE, M.; LLOYD, A.; VINE, A. M.; WITKOVER, A. D.; IZUMO, S.; USUK, K.; WELSH, K. I.; OSAME, M.; BANGHAM, C. R. The influence of HLA Class I Alleles and Heterozygosity on the Outcome of Human T cell Lymphotropic Virus Type I Infection. **J Immunol**, v. 165, p. 7278-84, 2000.

KAMIHIRA, S; DATEKI, N; SUGAHARA, K; HAYASHI, T; RASAWA, H; MINAMI, S; HIRAKATA, Y; YAMADA, Y. Significance of HTLV-1 Proviral Load Quantification by Real-time PCR as a Surrogate Marker for HTLV 1 - Infected cell count. **Clin Lab Haem**, v. 25, p. 111-117, 2003.

KANNAGI, M.; OHASHI, T.; HARASHIMA, N.; HANABUCHI, S.; HASIGAWA, A. Immunology Risks of Adult T Cell Leukemia at Primary HTLV I Infection. **Trends Microbiol**, v.12, n. 7, p. 346-52, july. 2004.

KOMURIAN, F.;PELLOQUIN, F.; DE THÉ, G.In Vivo Genomic Variability of Human T-cell Leukemia Virus Type I Depends More Upon Geography than Upon Pathologies. **J Virol**, v. 65, n. 7, p. 3770-8, 1991.

KURTZ, J.; SMITH, N.; HARBOUR, S. HTLV is Lower in Blood Donors in West Midlands than South Thames. **BMJ**, v. 321, p. 380-1, 2000.

LAIRMORE, M. Retroviral Protein Triggers Proliferation of Immune Cells.Disponível em: <http://researchnews.osu.edu/archive/HTLV1%20cartoon.jpg.jpg>. Acesso em: 10 de maio. 2010.

LIMA, Maria Elena Nascimento. **A Prática de Professores que Trabalham com Adolescentes em Situação de Vulnerabilidade Social em Sistema de Internação**. 2008. 144f. Dissertação (Mestrado em Educação) - Universidade do Estado do Pará – UEPA, Programa de Pós graduação em Educação, 2008.

LIMA, G. M.; EUSTÁQUIO, J. M. J.; MARTINS, R. A.; JOSAHKIAN, J. A.; PEREIRA, G. A.; SOUZA, H. M.; MARTINS, P. R. J. Declínio da Prevalência do HTLV-1/2 em Doadores de Sangue do Hemocentro Regional da Cidade de Uberaba, Estado De Minas Gerais, 1995 a 2008. **Rev Soc Bras Med Trop**, v.43(4), p. 421-4, 2010.

LINS, Ruth Milagros Vásquez Delgado. **Soroprevalência do HTLV-I/II em Comunidades Indígenas do Estado do Amazonas**. 2004. 69f. Dissertação (Mestrado em Doenças Tropicais) – Universidade do Estado do Amazonas, Programa de Pós-graduação em Doenças Tropicais, 2004.

LORENZO, M. T. M.; AGUIRRE, P. B.; GARIJO, J. A. A.; DELGADO, F. M. Baclofén Intratecal y Toxina Botulínica en la Parálisis Cerebral Infantil. **Rev Neurol**, v. 40(1): p. 69-73, 2005.

LOUREIRO, Paula. **Infeção pelo HTLV 1: Diagnóstico e Determinação da Carga Proviral em Indivíduos Assintomáticos e com Enfermidades Associadas em Serviço de Referência no Nordeste**. 2008. 172f. Tese (Doutorado em Saúde Pública) – fundação Oswaldo Cruz, Centro de Pesquisa Ageu Magalhães, Programa de Pós Graduação em Saúde Pública, 2008.

MACÊDO, O.; LIMA, T. V. R.; LINHARES, A. O.; GOMES, M. L. C.; LINHARES, A. C. Human T cell Lymphotropic Virus Types I and II in a Cohort of Patients With Neurological Disorders in Belém, Brazil. **Rev Inst Med Trop São Paulo**, v.46, p.13-17, 2004.

MCCULLY, P. Silenced Rivers. The Ecology and Politics of Large Dams. **Zed Books**, p. 359, 2001.

MENNA-BARRETO, M.; BIANCHINI, O.; RABOLIN, G.; DOVAL, A. Mielopatia Associada ao HTLV I (Paraparesia Espástica Tropical). In: VERONESI, R & FOCACCIA, R. **Tratado de Infectologia**, 2<sup>a</sup> ed.; São Paulo: Atheneu, 2004. cap. 26, p. 437-43.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Guia de Vigilância Epidemiológica. Brasília, 2005. 806 p.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Prêmio Bíbi Vogel. Disponível em: <http://www.saude.gov.br>. Acesso em: 20 de Julho. 2010.

MINISTÉRIO DE MINAS E ENERGIA. Panorama Energético Brasileiro. Disponível em: <http://www.mme.gov.br/mme>. Acesso em: 18 de Abril. 2010.

MIYAZATO, A.; KAWAKAMI, K.; IWAKURA, Y.; SAITO, A. Chemokine Synthesis and Cellular Inflammatory Changes in Lungs of Mice Bearing p40tax of Human T-lymphotropic Virus type 1. **Clin Exp Immunol**, v. 120, p.113-24, 2000

MONTANHEIRO, P.; VERGARA, M. P.; SMID J, DA SILVA D. A. J.; DE OLIVEIRA A. C.; CASSEB, J. High Production of RANTES and MIP-1alpha in the Tropical Spastic Paraparesis/HTLV-1 Associated Myelopathy (TSP/HAM). **J Neuroimmunol**, v. 188, p.138-42, 2007.

MOXOTO, I.; BOA-SORTE, N.; NUNES, C.; MOTA, A.; DUMAS, A.; DOURADO, I.; GALVÃO-CASTRO, B. Perfil Sociodemográfico, Epidemiológico e Comportamental de Mulheres Infectadas pelo HTLV-1 em Salvador-Bahia, uma Área Endêmica para o HTLV. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 40, p. 37-41, 2007.

MURPHY, E. L.; GLYNN, S. A.; FRIDEY, J.; SMITH, J. N.; SACHER, R. A.; NASS, C. C. Increased Incidence of Infectious Diseases During Prospective Follow-Up of Human T-Lymphotropic Virus Type II and I - Infected Blood Donors. **Arch Intern Med**, v. 159, p.1485-91, 1999.

MURPHY, E. L.; OWNB, H. E.; SMITH, J. W.; GARRATTY, G.; HUTCHING, S. T.; WU, Y.; AMETI, D. I. Pulmonary Function Testing in HTLV-I and HTLV-II Infected Humans: A Cohort Study. **BMC Pulm Med**, v.3, p. 1-8, 2003.

NAGAI, M.; USUKU, K.; MATSUMOTO, W.; KODAMA, D.; TAKENOUCI, N.; MORITOYO, T.; HASHIGUCHI, S.; ICHINOSE, M.; BANGHAM, C. R.; IZUMO, S.; OSAME, M. Analysis of HTLV-I proviral load in 202 HAM/TSP patients and 243 asymptomatic HTLV-I carriers: high proviral load strongly predisposes to HAM/TSP. **J Neurovirol**, v. 4, p. 586 - 93, 1998.

NASCIMENTO, L. B.;CARNEIRO, M. A.; TELES, S. A.; LOPES, C. L.; REIS, N. R.; SILVA, A. M.; MOTTA-CASTRO, A. R.; OTSUKI, K.; VICENTE, A. C.; MARTINS, R. M. Prevalence of Infection due to HTLV-1 in Remnant Quilombos in Central Brazil.**Rev Soc Bras Med Trop**. v. 42(6), p. 657-60, 2009.

NIETO, O. M.; RUGET, M. I.; ESPINOSA, N. R.; REYES, O. L. M. Seroprevalencia de Anticuerpos para Virus Linfotrópicos Humanos (HTLV I/II) en Donantes de Sangre de Una Clínica de Bogotá, Colombia. 1999-2004. **Rev Salud Pública**, v. 9 (2), p. 253-61, 2007.

NIKOLICH-ŽUGICH, J.; SLIFKA, M. K.; MESSAOUDI, I. The Many Important Facets of T-Cell Repertoire Diversity. **Nat Rev Immunol**, 4: 123-132, 2004.

NITTA, T.; TANAKA, M.; SUN, B.; HANAI, S.; MIWA, M. The Genetic Background as a Determinant of Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 Proviral Load. **Biochem Biophys Res Commun**, v. 309, p. 161–165, 2003.

NOSE, H.; SAITO, M.; USUKU, K.; SABOURI, A.; MATSUZAKI, T.; KUBOTA, R.; EIRAKU, N.; FURUKAWA, Y.; IZUMO, S.; ARIMURA, K.; OSAME, M. Clinical Symptoms and the Odds of Human T-Cell Lymphotropic Virus Type I Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis (HAM/TSP) in Healthy Virus Carriers: Application of best-fit logistic regression equation based on host genotype, age and provirus load. **J Neurovirol**, v. 12, p. 171-7, 2006.

NUNES, Ana Flávia Endres. **Doença Neurológica pelo Vírus Linfotrópico de Célula T Humana – HTLV: Achados Clínicos Funcionais e Viroológicos de Pacientes do Núcleo de Medicina Tropical**. 2008. 74f. Dissertação (Mestrado em Doenças Tropicais) – Universidade Federal do Pará, Núcleo de Medicina Tropical, Programa de Pós Graduação em Doenças Tropicais, 2008.

OKADA, F.; ANDO, Y.; YOSHITAKE, S.; YOTSUMOTO, S.; MATSUMOTO, S.; WAKISAKA, M.; MAEDA, T.; MORI, H. Pulmonary CT Findings in 320 Carriers of Human T-Lymphotropic Virus Type 1. **Radiology**, v. 240 (2), p. 559-64, 2006.

OLINDO, S.; CABRE, P.; LÉZIN, A.; MERLE, H.; SAINT-VIL, M.; KAPTUE, M.; SIGNATE, A.; BONNAN, M.; CHALON, A.; MAGNANI, L.; CÉSAIRE, R.; SMADJA, D. Natural History of Human T-Lymphotropic Virus I Associated Myelopathy. **Arch Neurol**, v. 63, p. 1560-66, nov. 2006.

OLIVEIRA, S. R.; AVELINO, M. M. Soroprevalência do Vírus Linfotrópico-T Humano Tipo I entre Gestantes em Goiânia, GO, Brasil. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 28(8), p. 467-72, 2006.

OLIVEIRA, F. A. S., HEUKELBACH, J., MOURA, R. C. S., ARIZA, L., RAMOS JR, A. N., GOMIDE, M. Grandes Represas e seu Impacto em Saúde Pública I: Efeitos a Montante. **Cadernos Saúde Coletiva**, v.14 (4), p. 575 - 96, Rio de Janeiro. 2006.

OLIVEIRA, S. R.; AVELINO, M. M. Importância da Infecção pelo Vírus Linfotrópico–T Humano Tipo 1 (HTLV-1), Síndromes Clínicas Associadas e Transmissão Vertical. **Rev Patol Trop**, vol. 36 (1), p. 17-34. 2007.

ORLAND, J. R.; WANG, B.; WRIGHT, D. J.; NASS, C. C.; GARRATTY, G.; SMITH, J. W.; NEWMAN, B.; SMITH, D. M.; MURPHY, E. L. Increased Mortality Associated with HTLV-II Infection in Blood Donors: A Prospective Cohort Study. **Retrovirology**, v. 24, p. 1-9, 2004.

PINHEIRO, S. R.; CARNEIRO-PROIETTI, A. B. F.; LIMA-MARTINS, M. V.; PROIETTI, F. A.; PEREIRA A. A.; ORÉFICE, F. HTLV-I/II Seroprevalence in 55 Brazilian Patients with Idiopathic Uveitis. **J Acqui Immune defic Syndr Human Retrovirol**, v. 110, p. 241, 1995.

POULIQUEN, J. F.; HARDY, L.; LAVERGNE, A.; KAFILUDINE, E.; KAZANJI, M. Alta Soroprevalência do HTLV I em Doadores de Sangue na Guiana (Guiana, Suriname E Guiana Francesa). **J Clin Microbiol**, v. 42(05), p. 2020–6, 2004.

PORTELA, Patrícia Cardoso. **Prevalência e Diagnóstico Laboratorial da Infecção pelo Vírus HTLV em Gestantes de Mato Grosso do Sul, no Período de 2002 a 2006**. 2008. 72f. Dissertação (Ciências da Saúde) – Universidade de Brasília, Faculdade de Ciências da Saúde, Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde, 2008.

PROIETTI, A. B. F. C. HTLV-I/II. **Cadernos do Hemominas**, v. XI, 2000.

PROIETTI, F.; CARNEIRO-PROIETTI, A. B.; CATALAN-SOARES, B.; MURPHY, E. L. Global Epidemiology of HTLV I Infection and Associated Diseases. **Oncogene**, v.24, p. 6058-68, 2005.

PROIETTI, F.; CARNEIRO-PROIETTI, A. B. HTLV In the Américas. **Rev Panam Salud Publica**, v. 19, n. 1, p. 7-8, 2006.

RIBAS, J.; DE MELO, G. Mielopatia Associada ao Vírus Linfotrópico Humano de Células T do Tipo 1 (HTLV-1). **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 35, n. 4, p.377-84, july/aug. 2002.

QUISPE, N. C.; FERIA, E. B.; SANTOS-FORTUNA, E. de L.; CATERINO-DE-ARAÚJO, A. Confirming the Presence of HTLV-1 Infection and the Absence of HTLV-2 in Blood Donors from Arequipa, Peru. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo**, v. 51(1), p. 25-9, 2009.

RIBAS, J. G. R.; DE MELO, G. C. N. Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1)-Associated Myelopathy. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, Uberaba, v. 35, n.4, July/Aug. 2002. Disponível em: <http://www.scielo.br/img/fbpe/rsbmt/v35n4/a15fig02.gif>. Acesso em: 10 de maio. 2010.

SANTOS, F. L. N.; LIMA, F. W. M. Epidemiologia, Fisiopatogenia e Diagnóstico Laboratorial da Infecção pelo HTLV-I. **J Bras Patol Med Lab**, v. 41, n. 2, p. 105-16, abril. 2005.

SANTOS, S. B.; MUNIZ, A. L.; CARVALHO, E. M. Imunopatogênese da Mielopatia Associada ao HTLV-I. **Gazeta Médica da Bahia**, v. 79, p. 111-17, 2009.

SEGURADO, A. A.; BIASUTTI, C.; ZEIGLER, R.; RODRIGUES, C.; DAMAS, C.; JORGE, M.; MARCHIORI, P. 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. **Men Inst Oswaldo Cruz**, v. 97, n. 3, p. 329-33, 2002.

SEGURADO, A. A. C. Infecção pelos Vírus Linfotrópicos de Células T Humanas do Tipo I (HTLV-I) e II (HTLV-II). In: VERONESI, R & FOCACCIA, R. Veronesi: **Tratado de Infectologia**, 3ª Ed.; São Paulo: Aheneu, p. 567-73, 2005.

SEKI, M.; HIGASHIYAMA, Y.; MIZOKAMI, A.; KADOTA, J.; MORIUCHI, R.; KOHNO, S.; SUZUKI, Y.; TAKAHASHI, K.; GOJOBORI, T.; KATAMINE, S. Up-regulation of Human T Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1) tax/rex mRNA in Infected Lung Tissues. **Clin Exp Immunol**, v. 120(3), p. 488-98, 2000.

SHINDO, N. ALCANTARA, L. C.; DOOREN, S. V.; SALEMI, M.; COSTA, M. C. R.; KASHIMA, S.; COVAS, D. T.; TEVA, A.; PELLEGRINI, M.; BRITO, I.; VANDAMME, A.; GALVÃO-CASTRO, B. Human Retroviruses (HIV and HTLV) in Brazilian Indians:

Seroepidemiological Study and Molecular Epidemiology of HTLV Type 2 Isolates. **AIDS Res Hum Retroviruses**, v. 18, n. 1, p. 71-7, 2004.

SOARES, B.; PROIETTI, F.; PROIETTI, A. Os Vírus Linfotrópicos de Células T Humanos (HTLV) na Última Década (1990-2000): Aspectos Epidemiológicos. **Rev Bras Epidemiol**, v. 4, n. 2, p. 81-95, aug. 2001.

SODRÉ, H, R, S.; MATOS, S, B.; JESUS, A, L, S, R.; LIMA, F, W, M. Soroepidemiologia da Infecção por HTLV-I/II em População Assistida pelo Programa Saúde da Família em Salvador, Bahia. **J Bras Patol Med Lab**, v. 46 (5), p. 369-74, outubro 2010.

SOUZA, L.; LOPES, I.; MAIA, E. L.; AZEVEDO, V. N.; MACHADO, L. F.; ISHAK.; M. O.; ISHAK, R.; VALLINOTO, A. C. Caracterização Molecular do HTLV I em Pacientes com Paraparesia Espástica Tropical/Mielopatia Associada ao HTLV I em Belém, Pará. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 39, n.5, set-out, 2006.

SOUZA, Helen Cristiane Araújo. **Soroepidemiologia e Caracterização Molecular da Infecção pelo Vírus Linfotrófico de Células T Humanas 1 e 2 (htlv-1/2) em Mulheres Gestantes na Cidade de Belém, Pará.** 2007. 127f. Dissertação (Mestrado em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários) – Universidade federal do Pará, Instituto de Ciência Biológicas, Programa de Pós-graduação em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários, 2007.

SOUZA, A. R. M.; THULER, L. C. S.; LÓPEZ, J. R. R. A.; SOHLER, M. P. Prevalência de Depressão Maior e Sintomas Depressivos em Pacientes com Infecção Pelo HTLV -1. **J bras Doenças Sex Transm**, v. 21(4), p. 163-5, 2009.

TAGUCHI, H.; TAKAOKA, K.; NASUHARA, Y.; KAWAKAMI, Y. Three Cases of Chronic Respiratory Tract Lesions Associated with Adult T-Cell Leukemia (ATL). **Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi**, v. 30(12), p. 2134-8, 1992.

TAJIMA, M.; ARIOKA, H.; NAKANO, J.; MIYASAKA, T.; MURATA, M.; YAMASHITA, N.; MANO, K.; SATO, T.; HAEBARA, H.; OHTA, K. A Diffuse Alveolar Hemorrhage in a

Human T-Lymphotropic Virus Type I Carrier with Acute Cerebellar Ataxia and Interstitial Pneumonitis: An Autopsy Case Report. **Intern Med**, v. 39(2), p. 166-9, Feb, 2000.

TAKAKU, Y.; TAKAYANAGI, N.; TOKUNAGA, D.; KURASHIMA, K.; SUGITA, Y.; KAWABATA, Y. A Case of Human T Lymphotropic Virus Type I-Related Lung Disease in which Legionella Pneumonia Led to the Diagnosis. **Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi**, v. 44(11), p. 885-91, Nov, 2006.

TAKATSUKI, K. Discovery of Adult T-cell Leukemia. **Retrovirology**, v.2, n.16, March, 2005.

TAMEGÃO-LOPES, B. P.; REZENDE, P. R.; MARADEI-PEREIRA, L. M. C.; LEMOS, J. A. R. Carga Proviral do HTLV-1 E HTLV-2: Um Método Simples Através da PCR Quantitativa em Tempo Real. **Rev Soc Bra Med Trop**, v. 39(6), p. 548-52, 2006.

TATEISHI, U.; NISHIHARA, H.; MIYASAKA, K. HTLV-1-associated Bronchopneumonopathy (HAB): CT±Pathological Correlation. **Clinical Radiology**, v. 56, p. 664-6, 2001.

TERUYA, H.; TOMITA, M.; SENBA, M.; ISHIKAWA, C.; TAMAYOSE, M.; MIYAZATO, A.; YARA, S.; TANAKA, Y.; IWAKURA, Y.; FUJITA, J.; MORI, N. Human T-Cell Leukemia Virus Type I Infects Human Lung Epithelial Cells and Induces Gene Expression of Cytokines, Chemokines and Cell Adhesion Molecules. **Retrovirology**, v. 5, p. 1-10, 2008.

TETTEH, I. K.; FREMPONG, E.; AWUAH, E. An Analysis of the Environmental Health Impact of the Barekese Dam in Kumasi, Ghana. **J Environ Management**. v. 72, n. 3, p. 189 - 94, 2004.

TRAVASSOS DA ROSA, J. F.; TRAVASSOS DA ROSA, A. P.; DEGALLIER, N.; VASCONCELOS, P. F. Characterization and Antigenic Relationship of 3 new Bunyaviruses in the Group Anopheles A (Bunyaviridae) of Arboviruses. **Rev Saúde Publica**. São Paulo, v. 26, n. 3, p. 173 - 8, 1992.

TUBAKI, R. M.; MENEZES, R. M.; CARDOSO Jr, R. P.; BERGO, E. S. Studies on Entomological Monitoring: mosquito species frequency in riverine habitats of the Igarapava Dam, Southern Region, Brazil. **Rev Inst Med Trop São Paulo**. v. 46, n. 4, p. 223 - 229, 2004.

UNIVERSIDADE DE ÉVORA DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA. Vírus T-linfotrópicos Humanos (HTLV-I e II). Disponível em: <http://evunix.uevora.pt>. Acesso em: 10 de maio. 2010.

UNIVERSIDADE DE ÉVORA DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA. Vírus T-linfotrópicos Humanos (HTLV-I e II). Disponível em: <http://evunix.uevora.pt>. Acesso em: 10 de maio. 2010.

VALLE, A. C. F.; GALHARDO, C. Q.; LEITE, A. C.; ARAÚJO, A. Q. C.; CUZZI-MAYA, T.; MACEIRA, J. P.; DOBBIN, J. A. Adult T-cell Leukemia/Lymphoma Associated with HTLV I Infection in a Brazilian Adolescent. **Rev Inst Med Trop São Paulo**, v.43, p. 283-6, set/out, 2001.

VALLINOTO, A. C. R.; ISHAK, M. O. G.; AZEVEDO, V. N.; VICENTE, A. C.; OTSUKI, K.; HALL, W. W.; ISHAK, R. Molecular Epidemiology of Human T Lymphotropic Virus Type II Infection in Amerindian and Urban Populations of the Amazon Region of Brazil. **Human Biology**, v.74, p. 633-44, 2002.

VALLINOTO, A. C. R.; PONTES, G. S.; MUTO, N. A.; LOPES, I. G. L.; MACHADO, L. F. A.; AZEVEDO, V. N.; CARVALHAES, FAPL.; SANTOS, S. E. B.; GUERREIRO, J. F.; ISHAK, M. O. G.; ISHAK, R. Identification of Human T-cell Lymphotropic Virus Infection in a Semi-isolated Afro-Brazilian Quilombo Located in the Marajó Island (Pará, Brazil). **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 101(1), p. 103-5, 2006.

VAN TIENEN, C.; VAN DER LOEFF, M. F.; PETERSON, I.; COTTON, M.; HOLMGREN, B.; ANDERSSON, S.; VINCENT, T.; SARGE-NJIE, R.; ROWLAND-JONES, S.; JAYE, A.; AABY, P.; WHITTLE, H. HTLV-1 in Rural Guinea-Bissau: Prevalence, Incidence and a Continued Association with HIV between 1990 and 2007. **Retrovirology**, v. 4, p. 7-50, 2010.

VASCONCELOS, P. F.; TRAVASSOS DA ROSA, A. P.; RODRIGUES, S. G.; TRAVASSOS DA ROSA, E. S.; DEGALLIER, N.; TRAVASSOS DA ROSA, J. F. Inadequate Management of Natural Ecosystem in the Brazilian Amazon Region Results in the Emergence and Reemergence of Arboviruses. **Cad Saúde Pública**. Rio de Janeiro, v. 17, Supl., p. 155 - 64, 2001.

VERDONCK, K.; GONZÁLEZ, E.; VAN DOOREN.; VANDAMME, A. M.; VANHAM, G.; GOTUZZO, E. Human T-Lymphotropic Virus I: Recent Knowledge About an Ancient Infection. **Lancet Infect Dis**, v.7, p. 266-81, april, 2007.

YAMANO, Y.; TAKENOUCI, N.; LI, H. C.; TOMARU, U.; YAO, K.; GRANT, C. W.; MARIC, D. A.; JACOBSON, S. Virus-induced dysfunction of CD4+CD25+ T cells in patients with HTLV-I-associated neuroimmunological disease. **J Clin Invest**, v. 115, p. 1361 - 8, 2005.

YASUNAGA, J.; MATSUOKA, M. Human T-cell Leukemia Virus Type I Induces Adult T-cell Leukemia: From Clinical Aspects to Molecular Mechanisms. **Cancer Control**, v. 14, n. 2, p. 133-140, apr. 2007.

YAO, K.; HISADA M.; MALONEY, E.; YAMANO, Y.; HANCHARD, B.; WILKS, R.; RIOS, M.; JACOBSON, S.; Human T lymphotropic virus type I and II western blot seroindeterminate status and its association with exposure to prototype HTLV I. **J Infect Dis**, 193: 427-37, 2006.

YOSHIDA M. Multiple viral strategies of HTLV-I for dysregulation of cell growth control. **Annu Rev Immunol**, v. 19, p. 475 - 96, p. 2001.

WALDMAN, E A. Usos da Vigilância e da Monitorização em Saúde Pública. **IESUS**, v. 2(3), p. 1-20, Jul/Set, 1998

WHYTE, G. S. Is Screening of Australian Blood Donors for Human T-cell Leukaemia/Lymphoma Virus Type I and Type II Necessary? **Med JAust**, v.166, p. 478-81, 1997.

## **APÊNDICES**

## Apêndice A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

### Título: “Soroepidemiologia da Infecção Ocasionalada pelo Vírus HTLV em Comunidade Situada às Margens do Lago da Hidrelétrica Do Município De Tucuruí/Pa”

Este projeto irá investigar a influência dos níveis do lago da Usina Hidrelétrica de Tucuruí/PA (períodos de cheia e vazante) na ocorrência de doenças infecciosas na população deste lago. Para isso, será realizado exame físico, preenchimento de um questionário e serão coletados amostras de sangue e fezes para a realização dos exames, tanto para verificar a condição de saúde como para diagnóstico das doenças. Caso ocorra a suspeita de tuberculose, será colhida amostra de escarro. Em relação à leishmaniose será coletado raspado da ferida. Em caso de hanseníase, será coletado uma pequena quantidade de líquido (linfa) da orelha. Os exames serão feitos em Belém no Núcleo de Medicina Tropical da UFPA. Os exames serão para as seguintes doenças: hepatites virais, arboviroses (como a dengue e a febre amarela), leishmaniose tegumentar e visceral, malária e as parasitoses intestinais, hanseníase, tuberculose, **HTLV**, HIV e sífilis. Além disso, serão realizados exames de rotina como hemograma, colesterol total, HDL, LDL, bilirrubinas, triglicérides, glicemia, TGO, TGP. As amostras serão guardadas em freezer e se necessário, elas serão utilizadas para a realização de outro teste para melhorar o diagnóstico e investigação dessas doenças.

Se você tiver qualquer pergunta sobre esse estudo ou riscos, você pode entrar em contato com o Dr. Juarez Antônio Simões Quaresma, telefone (91) 3241-0032 ou Dr<sup>a</sup> Hellen Fuzii. Se você tiver dúvidas sobre seus direitos ou com relação aos aspectos éticos do trabalho você pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (CEP) no núcleo de medicina tropical da UFPA localizada na av Generalíssimo Deodoro, nº92, Umarizal, Belém/PA no telefone: (91) 3241-0032.

É garantida a liberdade de retirar o consentimento a qualquer momento e deixar de participar da pesquisa. As informações serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente. Não há nenhuma despesa pessoal adicional ao participante nesse estudo. Também não haverá compensação financeira relacionada à sua participação. Os dados obtidos por sua participação serão apenas utilizados para este estudo e trabalhos que estejam vinculados a este.

**Consentimento:** acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “Avaliação da influência dos níveis do UTH de Tucuruí na incidência e prevalência de doenças infecciosas endêmicas da Amazônia: Uma análise multidisciplinar”.

Eu discuti com o Dr. Juarez Antônio Simões Quaresma sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim, quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar desse estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido.

	Belém ____/____/____
Participante	
	Belém ____/____/____
Testemunha	

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o consentimento livre e esclarecido deste paciente para a participação neste estudo.

	Belém ____/____/____
Pesquisador	

**Apêndice B - Ficha-Protocolo de Pesquisa**

<b>1. IDENTIFICAÇÃO</b>			
Nome: Idade:	Fone:		
Sexo: ( ) masc ( ) fem	Peso: Altura:	Cor:	
Naturalidade:	Data nascimento: ____/____/____		
Residência atual:	Tempo de residência na área:		
<b>2. ESTILO DE VIDA</b>			
Estado marital:	( ) Solteiro	( ) Casado	( ) União estável
Anticoncepcional:	( ) não	( ) sim	qual?
Ainda menstrua?	( ) sim	( ) não	
Uso de álcool:	( ) freqüentemente	( ) eventualmente	( ) nunca
Uso de drogas:	( ) não	( ) sim	qual?
Usa mosquiteiro?	( ) não	( ) sim	
Fica à noite perto do rio?	( ) não	( ) sim	
<b>3. CONDIÇÃO DE SAÚDE</b>			
Transfusão sanguínea?	( ) não	( ) sim	( ) quando e qtas
Transfusão de órgãos?	( ) não	( ) sim	( ) quando e qtas
Internação hospitalar?	( ) não	( ) sim	( ) quando e qtas
Diabetes	( ) não	( ) sim	
Hipertensão	( ) não	( ) sim	
Cardiopatias	( ) não	( ) sim	
Distúrbios renais	( ) não	( ) sim	
Doenças infecciosas	( ) não	( ) sim	( ) qual
Outras?			
Medicamento controlado? ( ) não ( ) sim ( ) qual			
<b>4. ANTECEDENTES</b>			
Já teve malária? ( ) não ( ) sim ( ) qtas vezes			
<b>5. SINAIS E SINTOMAS</b>			
Febre ( ) não ( ) sim			
Cefaléia ( ) não ( ) sim			

Calafrio	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sim
Náuseas/vômito	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sim
Mialgia	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sim
Lombalgia	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sim
Tosse	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sim
Dispnéia	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sim
Urina escura	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sim
Esplenomegalia	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sim
Hepatomegalia	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sim
Outros sintomas	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sim
<b>6. CONDIÇÕES HABITACIONAIS</b>		
Saneamento:	<input type="checkbox"/> bom	<input type="checkbox"/> razoável <input type="checkbox"/> ruim
Abastecimento de água	<input type="checkbox"/> encanada	<input type="checkbox"/> poço <input type="checkbox"/> rios e lagos
Fossa	<input type="checkbox"/> sanitária	<input type="checkbox"/> fossa negra
Nº de pessoas na casa:	<input type="checkbox"/> adultos	<input type="checkbox"/> crianças
Nº de cômodos na casa:		
<b>7. CONDIÇÕES SÓCIO ECONÔMICAS</b>		
Escolaridade: profissão:		
Salário familiar: ( ) < 1 mínimo ( ) 1 mínimo ( ) 2 mínimos ( ) 3-5 mínimos ( ) 5-10 mínimos ( ) > 10 mínimos		
<b>8. EXAME DA PELE</b>		
Presença de manchas?	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sim qto tempo?
Alteração da sensibilidade?	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sim
Presença de úlceras?	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sim Nº de lesões?
Contato de hanseníase?	<input type="checkbox"/> não	<input type="checkbox"/> sim
<hr/> Responsável pela coleta		

**ANEXOS**

**Anexo A – Aprovação pelo CEP do projeto original**

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

**PARECER DE ÉTICA DE PROJETO DE PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS**

1. **Protocolo:** N°056 /2008-CEP/NMT
2. **Projeto de Pesquisa:** AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DOS NÍVEIS DO UTH DE TUCURUÍ NA INCIDÊNCIA E PREVALÊNCIA DE DOENÇAS INFECCIOSAS ENDÊMICAS DA AMAZÔNIA: UMA ANÁLISE MULTIDISCIPLINAR.
3. **Pesquisador Responsável:** JUARES ANTONIO SIMÕES QUARESMA.
4. **Instituição / Unidade:** NMT/UFPA.
5. **Data de Entrada:** 07/11/2008
6. **Data do Parecer:** 14/11/2008.

**PARECER**

Considerando: - a urgência em iniciar o estudo referente a proposta em tela; - que o protocolo apresentado, atende as exigências da resolução 196/96/CNS/MS, decidimos aprová-lo "ad referendum" e , apresentá-lo à próxima reunião prevista para 26/11/2008.

Parecer: **APROVADO**

Belém, 14 de novembro de 2008.

**Profº Teich/Oikawa**  
Coordenador do CEP-NMT/UFPA.

**Anexo B – Aprovação pelo CEP do projeto individual**

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

**PARECER DE ÉTICA DE PROJETO DE PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS**

1. **Protocolo:** Nº023/2010-CEP/NMT
2. **Projeto de Pesquisa:** SOROEPIDEMIOLOGIA E CARACTERIZAÇÃO MOLECULAR DA INFECÇÃO OCACIONADA PELO VÍRUS HTLV EM COMUNIDADE SITUADA AS MARGENS DO LAGO DA HIDRELÉTRICA DE TUCURUI/PA
3. **Pesquisador Responsável:** Luiz Fábio Magno Falcão.
4. **Instituição / Unidade:** NMT/UFPA.
5. **Data de Entrada:** 10/05/2010.
6. **Data do Parecer:** 26/05/2010.

**PARECER**

O Comitê de Ética em Pesquisa do NMT/UFPA apreciou o protocolo em tela e, verificou que foram atendidas todas as exigências da Resolução 196/96-CNS/MS. Portanto, manifesta-se pela sua aprovação.

Parecer: **APROVADO.**

Belém, 12 de agosto de 2010.

**Profº Teiichi Oikawa**  
Coordenador do CEP-NMT/UFPA.



**Universidade Federal do Pará**  
**Núcleo de Medicina Tropical**  
**Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais**  
**Avenida Generalíssimo Deodoro, nº 92**  
**66055-240 - Belém/PA**  
**[www.ufpa.br](http://www.ufpa.br)**