

BRUNA PEDROSO TAMEGÃO LOPES

AVALIAÇÃO DOS FATORES DE RISCO ASSOCIADOS À  
TRANSMISSÃO DO HTLV-1 E DO HTLV- 2, EM DOADORES DE  
SANGUE, NA CIDADE DE BELÉM DO PARÁ

BELÉM  
2006

BRUNA PEDROSO TAMEGÃO LOPES

AVALIAÇÃO DOS FATORES DE RISCO ASSOCIADOS À  
TRANSMISSÃO DO HTLV-1 E DO HTLV-2, EM DOADORES DE  
SANGUE, NA CIDADE DE BELÉM DO PARÁ

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários do Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Pará como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários.

Orientador: Prof. Dr. José Alexandre Rodrigues de Lemos.

BELÉM  
2006

BRUNA PEDROSO TAMEGÃO LOPES

AVALIAÇÃO DOS FATORES DE RISCO ASSOCIADOS À TRANSMISSÃO DO HTLV-1 E DO HTLV-2, EM DOADORES DE SANGUE, NA CIDADE DE BELÉM DO PARÁ.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários, do Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Pará, como requisito para a obtenção do grau de Mestre em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários.

Orientador: Prof. Dr. José Alexandre Rodrigues de Lemos  
Departamento de Genética, UFPA.

Banca Examinadora: Prof. Dr. Antônio Carlos Rosário Vallinoto  
Departamento de Patologia, UFPA.

Prof. Dr. Lacy Cardoso de Brito Júnior  
Departamento de Patologia, UFPA.

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Rita Catarina Medeiros Sousa  
Núcleo de Medicina Tropical, UFPA.

Suplente: Prof. Dr. Pedro Vasconcelos  
Instituto Evandro Chagas.

Belém, 10 de abril de 2006.

## EPÍGRAFE

“Certa vez, um poeta disse que nenhum homem era uma ilha. Para combater o Bom Combate, precisamos de ajuda. Precisamos de amigos, e quando os amigos não estão por perto, temos que transformar a solidão em nossa principal arma. Tudo que nos cerca precisa nos ajudar a dar os passos que precisamos em direção ao nosso objetivo. Tudo tem que ser uma manifestação pessoal de nossa vontade de vencer o Bom Combate.

Sem isto, sem perceber que precisamos de todos e de tudo, seremos guerreiros arrogantes. E nossa arrogância nos derrotará no final, porque vamos estar de tal modo seguros de nós mesmos que não vamos perceber as armadilhas do campo de batalha”.

(Paulo Coelho – O Diário de um Mago)

## DEDICATÓRIA

A Deus, que me deu a vida; na qual me considero vitoriosa.

A minha mãe, que sempre me incentivou nos momentos em que mais precisei, especialmente, nos de (quase) desistência. Pela paciência.

Ao meu irmão, Igor. Que o próximo passo seja a tua graduação.

Aos meus familiares, que sempre torceram por meu crescimento pessoal e profissional.

Aos meus eternos amigos; Cá, Nena, Luana, Verena, Goró, Almeidinha – por serem fieis, pacientes, encorajadores, dedicados e, em especial, Cá e Nena, minhas ouvintes confidentes.

Ao Roberto, meu amigo e companheiro. Pelo exercício da tua paciência e pelo incentivo.

Aos amigos de laboratório – Andréa, Adriana, Aldemir, Carol Moreira, Carol Scerni, Priscila, Maslova – pelos diversos favores, pela compreensão, pela dedicação e pelo ambiente de trabalho, no mínimo, agradável.

## AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Professor Alexandre Lemos, pelos ensinamentos e pela oportunidade de desenvolver este estudo.

A Dra. Márcia Rojas e outros médicos do ambulatório de inaptos da Fundação HEMOPA; pelo auxílio com as entrevistas aos doadores.

Ao Dr. Ângelo Crescente e funcionários do ambulatório do Núcleo de Medicina Tropical; pelo auxílio com as entrevistas.

Aos candidatos ao processo de doação sanguínea, sem os quais, este estudo não aconteceria.

A Fundação HEMOPA, pelo suporte para o desenvolvimento deste projeto.

A CAPES, pelo auxílio financeiro, durante o período de desenvolvimento do curso de mestrado.

Ao curso de pós-graduação, em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários, da UFPA.

**SUMÁRIO**

<b>RESUMO</b>	vii
<b>ABSTRACT</b>	viii
<b>LISTA DE FIGURAS E TABELAS</b>	ix
<b>1 INTRODUÇÃO</b>	1
1.1 CARACTERÍSTICAS BIOLÓGICAS DO HTLV-1 E DO HTLV- 2	1
1.1.1 <b>Descobrimento e Classificação</b>	1
1.1.2 <b>A Estrutura Viral e o Genoma dos HTLV</b>	2
1.1.3 <b>O Ciclo de Replicação dos HTLV</b>	5
1.2 EPIDEMIOLOGIA DO HTLV-1 E DO HTLV-2	7
1.3 MODOS DE TRANSMISSÃO	10
1.3.1 <b>Transmissão Vertical</b>	10
1.3.2 <b>Transmissão Sexual</b>	11
1.3.3 <b>Transmissão Parenteral</b>	11
1.4 DOENÇAS ASSOCIADAS AOS HTLV	12
1.4.1 <b>LLcTA</b>	12
1.4.2 <b>PET/MAH</b>	13
1.4.3 <b>HU</b>	14
1.4.4 <b>Dermatite Infecciosa</b>	14
1.4.5 <b>Outras Doenças</b>	15
1.5 DIAGNÓSTICO	15
1.5.1 <b>Sorológico</b>	15
1.5.2 <b>Molecular</b>	17
1.5.3 <b>Isolamento Viral</b>	18

1.6	CARGA PROVIRAL	19
1.7	PREVENÇÃO	20
1.8	DOADORES DE SANGUE E OS HTLV	21
1.9	JUSTIFICATIVA	24
1.10	RISCOS E DIFICULDADES	25
1.11	OBJETIVOS	26
1.11.1	<b>Objetivos Gerais</b>	26
1.11.2	<b>Objetivos Específicos</b>	26
2	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b>	27
2.1	DESENHO DO ESTUDO	27
2.1.1	<b>Triagem Sorológica</b>	28
2.1.2	<b>Extração de DNA Genômico</b>	28
2.1.3	<b>PCR em Tempo Real</b>	29
2.1.4	<b>Quantificação da Carga Proviral</b>	29
2.1.5	<b>Preenchimento das Fichas Epidemiológicas</b>	30
2.1.6	<b>Portadores do HTLV-1 e do HTLV-2</b>	30
2.1.7	<b>Grupo Controle</b>	31
2.2	ANÁLISE ESTATÍSTICA	31
3	<b>RESULTADOS</b>	32
3.1	FICHA A	37
3.1.1	<b>Recebeu Transfusão Sangüínea?</b>	37
3.1.2	<b>Quem Amamentou?</b>	37
3.1.3	<b>Foi Submetido à Cirurgia?</b>	38
3.1.4	<b>Uso Compartilhado de Lâmina/Barbeador?</b>	38

3.2	FICHA B	39
<b>3.2.1</b>	<b>Faz Uso de Preservativo nas Relações Sexuais?</b>	39
3.3	ANÁLISE DE REGRESSÃO LOGÍSTICA	39
3.4	DADOS NÃO SIGNIFICATIVOS	42
<b>4</b>	<b>DISCUSSÃO</b>	43
<b>5</b>	<b>CONCLUSÕES</b>	54
	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	56
	<b>ANEXOS</b>	

## RESUMO

Com o objetivo de definir o perfil epidemiológico da infecção pelos Vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV-1 e HTLV-2), na população de doadores de sangue inaptos, da Fundação HEMOPA, na cidade de Belém do Pará, analisaram-se 113 fichas, em relação a fatores de risco associados à transmissão destes retrovírus, entre portadores e não portadores dos HTLV. Observou-se infecção em 76% (n=50) dos doadores inaptos pelo HTLV-1 e em 24% (n=16) pelo HTLV-2; 62% (n=70) dos portadores eram do sexo masculino e 38% (n=43) do sexo feminino, havendo uma maior tendência da infecção por indivíduos deste sexo ( $p=0,007$ ). Os fatores de risco que exibiram resultados significativos foram: ter recebido transfusão sangüínea ( $p=0,0003$ ), mais especificamente para HTLV-2 ( $p=0,02$ ); ter sido amamentado por ama de leite ( $p=0,006$ ), mais especificamente para HTLV-1 ( $p=0,04$ ); ter sido submetido à cirurgia ( $p=0,01$ ), discriminadamente para HTLV-1 ( $p=0,03$ ) e HTLV-2 ( $p=0,04$ ); compartilhar lâmina/barbeador ( $p=0,02$ ), mais especificamente para HTLV-1 ( $p=0,02$ ); não usar preservativo nas relações sexuais ( $p=0,0003$ ), discriminadamente para HTLV-1 ( $p=0,001$ ) e HTLV-2 ( $p=0,002$ ). Apesar das diversas etapas existentes no processo de triagem de doadores de sangue, cujo objetivo é eliminar potenciais candidatos portadores de doenças transmissíveis pelo sangue, em especial as de curso crônico e assintomático, existem vieses que impossibilitam um processo isento de falhas.

Palavras-chaves: HTLV; fatores de risco; doadores de sangue.

### ABSTRACT

In order to define the epidemiological profile of the Human T-cell Lymphotropic Virus (HTLV-1 and HTLV-2) among inapt blood donors population, at the HEMOPA Foundation, in Belém, state of Pará, we analyzed 113 epidemiological forms, related with risk factors associated with these retrovirus transmission, among carriers and non-carriers of HTLV. We observed that 76% (n=50) of the inapt blood donors were infected by HTLV-1 and 24% (n=16) by HTLV-2; 62% (n=70) of the carriers were male and 38% (n=43) were female, with a tendency of infection in this gender (p=0,007). The risk factors which exhibited significant results were: have received blood transfusion (p=0,0003), more specifically to HTLV-2 (p=0,02); have been breast-feeding from non-mother (p=0,006), more specifically to HTLV-1 (p=0,04); have been submitted to surgery (p=0,01), discriminately to HTLV-1 (p=0,03) and HTLV-2 (p=0,04); share blades/shavers (p=0,02), more specifically to HTLV-1 (p=0,02); do not use condoms during sexual intercourse (p=0,0003), discriminately to HTLV-1 (p=0,001) and HTLV-2 (p=0,002). Despite of the diverse stages existing in the process of selection of blood donors, which the main objective is to eliminate potentials candidates carrying transmissible blood diseases, in special of chronic and asymptomatic course, exist bias that disable an exempt process of fails.

Key-words: HTLV; risk factors; blood donors.

## LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Figura 1 – Representação estrutural dos HTLV;

Figura 2 – Representação esquemática da replicação dos retrovírus;

Figura 3 – Distribuição das amostras em relação às faixas etárias mais e menos aptas para o processo de doação sangüínea;

Tabela 1 – Distribuição do número de indivíduos infectados e não infectados e, a frequência da infecção em relação ao sexo;

Tabela 2 – Dez principais ocupações observadas dentre os entrevistados, excetuando o trabalho doméstico;

Tabela 3 – Distribuição dos dados amostrais referentes à escolaridade, renda familiar e estado civil, em relação ao *status* do indivíduo frente à infecção pelos HTLV;

Tabela 4 – Análise de regressão logística simples no estudo das variáveis estatisticamente significativas na transmissão dos HTLV;

Tabela 5 – Análise de regressão logística múltipla no estudo das variáveis estatisticamente significativas na transmissão dos HTLV;

Tabela 6 – Análise de regressão logística múltipla no estudo das variáveis que quando pareadas poderiam favorecer a transmissão dos HTLV;

Tabela 7 – Análise de regressão logística múltipla no estudo das variáveis que quando pareadas poderiam favorecer a transmissão dos HTLV.

## 1 INTRODUÇÃO

### 1.1 – CARACTERÍSTICAS BIOLÓGICAS DO HTLV-1 E DO HTLV-2

#### 1.1.1 – Descobrimto e Classificação

A primeira descrição do Vírus linfotrópico de células T humanas do tipo 1 (HTLV-1) seguiu, imediatamente, a descoberta do fator de crescimento de células T humanas, hoje conhecido por Interleucina-2 (IL-2), o qual permitiu o estabelecimento de linhagens de células T de um paciente, nos Estados Unidos, que apresentava um quadro de Linfoma cutâneo de células T, albergando partículas retrovirais do tipo C (Morgan *et al.*, 1976; Uchiyama *et al.*, 1977; Poiesz *et al.*, 1980; 1981).

Simultaneamente, no Japão, a linhagem celular de um paciente com Leucemia/Linfoma de células T do Adulto (LLcTA) mostrou armazenar um retrovírus e produzir antígenos que reagiam com o soro de pacientes com LLcTA. Este retrovírus, então designado HTLV-1 foi identificado como agente etiológico da LLcTA (Hinuma *et al.*, 1981).

O HTLV-2, originalmente isolado de um paciente com uma forma atípica de Leucemia de células T pilosas não foi associado, etiologicamente, com doenças humanas (Kalyanaraman *et al.*, 1982a, 1982b).

Os Vírus linfotrópico de células T humanas 1 e 2 (HTLV-1 e HTLV-2) pertencem à família *Retroviridae*, estando agrupados num grupo distinto, na subfamília *Oncovirinae*, gênero *Deltaretrovirus*. O HTLV-1 e o HTLV-2, junto com o vírus da leucemia bovina (BLV) e os vírus da leucemia de células T de símios (STLV), formam o grupo HTLV-BLV (Murphy *et al.*, 1995).

Estes retrovírus têm sido classificados na família *Retroviridae*, baseados em seqüências genéticas e em homologias estruturais (Coffin, 1996b), caracterizando-se

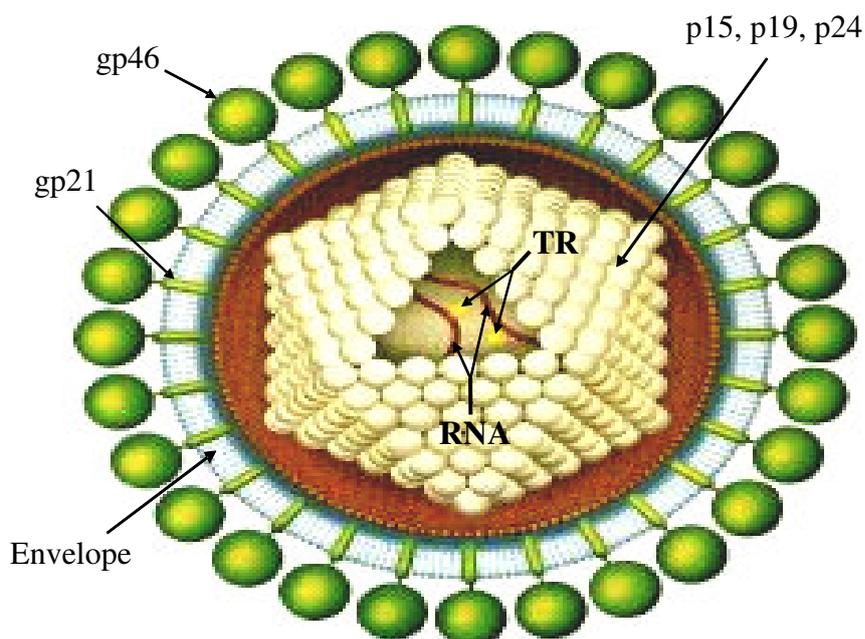
por serem os únicos vírus diplóides, ou seja, de genoma composto por duas fitas simples de RNA, de polaridade positiva (Burke, 1997). Baseado em propriedades biológicas, morfológicas e patogênicas, a família *Retroviridae* é dividida em sete gêneros: *Alpharetrovirus*, *Betaretrovirus*, *Gammaretrovirus*, *Deltaretrovirus*, *Epsilonretrovirus*, *Lentivirus* e *Spumavirus* (Coffin, 1996b).

Recentemente, foram descritos dois novos retrovírus, denominados HTLV-3 e HTLV-4, ambos em indivíduos nativos da África Central. O HTLV-3 foi filogeneticamente relacionado ao Vírus Linfotrópico de células T de símios, o STLV-3 (Callatini et al., 2005). Enquanto, o HTLV-4 não pode ser relacionado filogeneticamente com nenhum STLV, porém, exibiu um padrão de Western Blot (WB) semelhante ao do HTLV-2 (Wolfe et al., 2005).

### **1.1.2 – A Estrutura Viral e o Genoma dos HTLV**

O HTLV-1 e o HTLV-2 são retrovírus, que possuem envelope lipoprotéico formado durante o processo de brotamento da partícula viral (maturação) através da membrana plasmática celular. O material genético é envolto pelas proteínas do capsídeo, p15, p19, p24, que constituem o core viral (Hjelle, 1991; Tangy, 1996). Uma glicoproteína transmembrana, gp21, serve como âncora para a proteína de superfície, gp46, e, junto à membrana lipídica encontra-se a proteína da matriz (White & Fenner, 1994; Arbeitskreis Blut, 1999).

No interior das partículas virais, além do próprio genoma, estão presentes enzimas codificadas pelo vírus; uma protease viral, a transcriptase reversa (TR) e a integrase (Coffin, 1996a; Figura 1).



**Figura 1** – Representação estrutural dos HTLV (Adaptado de: [www.tododrogas.net/otr/sida/retrovirus.html](http://www.tododrogas.net/otr/sida/retrovirus.html)).

Os principais genes codificados pelo genoma do HTLV-1 e do HTLV-2 são: *gag* para proteínas internas estruturais, antígenos grupo-específicos, que codifica um polipeptídeo de 55 kDa, clivado para produção de três proteínas estruturais, p15, p19, p24; *pol* para enzimas virais (transcriptase, RNase e integrase); a região *pro*, uma região sobreposta aos genes *gag* e *pol*, codificadora de uma protease, que cliva o polipeptídeo de 55 kDa e outras proteínas virais; *env* para glicoproteínas do envelope, que codifica um proteína de 69 kDa, que clivada pela protease viral e, através do processo de glicosilação, origina as glicoproteínas gp21 e gp46 (Shimotohno *et al.*, 1985) e; *tax* (*translator*) e *rex* (*regulator of expression*), cujos produtos são proteínas regulatórias.

Cada um destes genes codifica uma proteína precursora, a qual é processada pós-transcricionalmente em uma proteína funcional. Como já citado, os precursores das proteínas Gag e Pol, por exemplo, são clivados enzimaticamente em produtos finais pela protease viral (Nam *et al.*, 1988; 1993; Kobayashi *et al.*, 1991).

As extremidades do genoma do HTLV-1 e do HTLV-2 são flanqueadas por regiões *LTR* (*Long Terminal Repeats*), seqüências estas, que contém elementos regulatórios da replicação viral. Cada *LTR* é dividida em três regiões: U3, R e U5; sendo que na porção U3 encontram-se elementos regulatórios de controle da transcrição viral (Franchini *et al.*, 2000).

A replicação do HTLV-1 e do HTLV-2 é regulada por duas proteínas virais regulatórias, bem caracterizadas, Tax e Rex. Estas proteínas são codificadas por uma região localizada na extremidade 3' do genoma, conhecida por *pX*, que contém quatro ORF (*Open Reading Frames*) (Seiki *et al.*, 1983). Tax e Rex estão situadas nas ORF IV e III, respectivamente.

Tax é uma fosfoproteína nuclear que tem a capacidade de regular a transcrição do genoma proviral, interagindo com fatores de transcrição celulares. Uma proteína de Tax, p40tax, ativa um gene da região *LTR* (U3); a ativação desta seqüência dá início ao processo de transcrição dos provírus (Fujisawa *et al.*, 1986).

Rex é uma fosfoproteína nuclear requerida como regulador pós-transcricional das proteínas estruturais Gag e Env. Atua como regulador do genoma do HTLV ao controlar o processamento do mRNA viral. O mecanismo de ação é uma forma de *feed-back* negativo. O produto de *rex*, sendo sintetizado nas mesmas taxas que os demais produtos da replicação viral, quando atinge níveis de concentração mais elevados, passa a inibir a transcrição de novos mRNA. Este mecanismo é capaz de

regular os níveis de expressão dos genes codificadores dos componentes virais, determinando uma maior ou menor síntese de partículas infectantes (Cann & Chen, 1996).

Tax e Rex não somente regulam a expressão viral como podem interferir com funções da célula hospedeira, afetando a transcrição e a tradução de vários genes celulares. Podendo, desta maneira, ser relevantes na patogênese de doenças associadas aos HTLV (Franchini, 1995; Ferreira *et al.*, 1997).

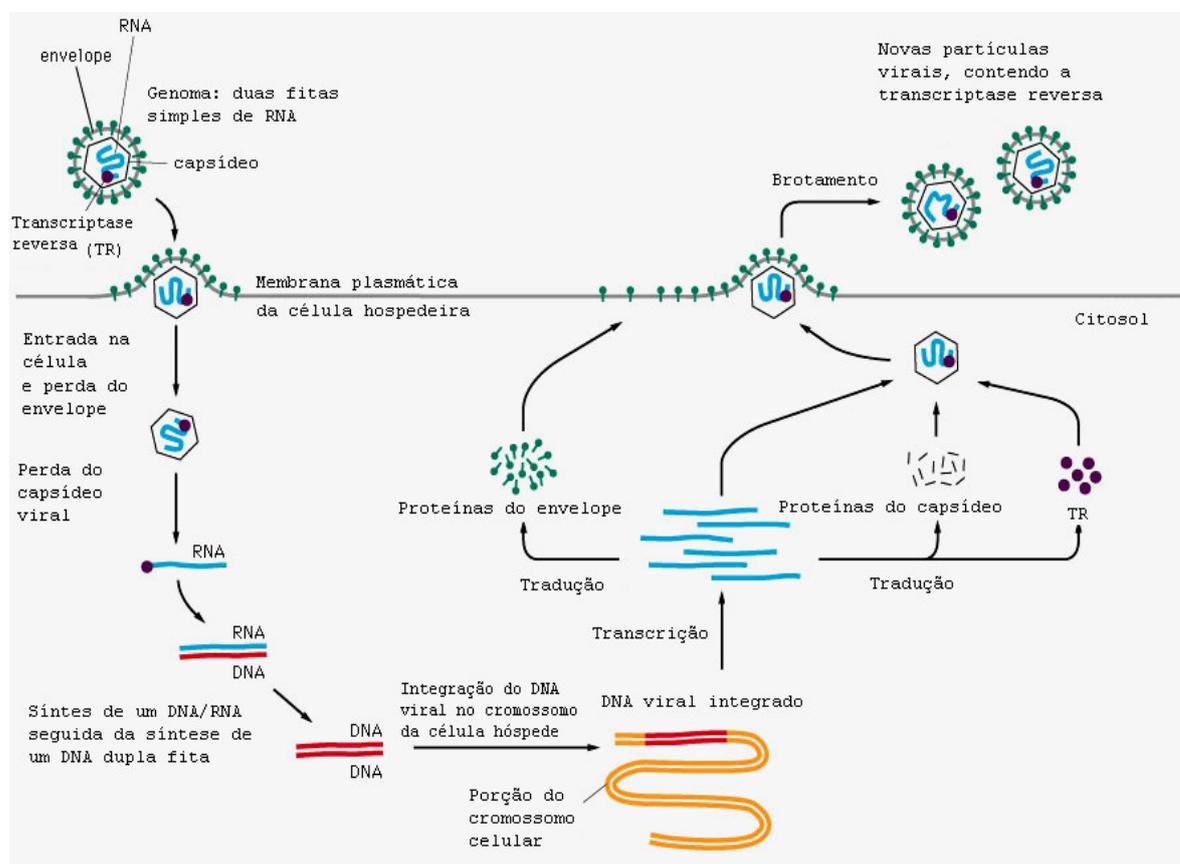
Os retrovírus do grupo HTLV-BLV possuem propriedades transformantes. No HTLV-1 e no HTLV-2 a proteína Tax está envolvida na indução e na manutenção da transformação, tendo a capacidade de ativar genes celulares, os quais desempenham papel importante na regulação da proliferação e diferenciação celular (Franchini, 1995).

### **1.1.3 – O Ciclo de Replicação dos HTLV**

A replicação inicia-se com a adsorção dos vírus por uma via específica através de receptores da membrana plasmática com a ajuda das glicoproteínas de superfície e, é seguida pela entrada do vírus à célula (penetração) que pode ocorrer por fusão do envelope com a membrana celular ou, por endocitose mediada por receptor, seguida de fusão de membranas. Caso o receptor esteja ausente ou alterado a infectividade diminui e o ciclo replicativo não ocorre (Coffin, 1996a).

Seqüencialmente, se dá o desnudamento com a liberação do material genômico viral no citoplasma da célula hospedeira; este processo ainda não foi completamente esclarecido (Tangy, 1996).

Posteriormente, inicia-se o processo de transcrição do genoma. Os HTLV apresentam junto a extremidade 5' uma molécula de tRNA, utilizada para iniciar a transcrição reversa (White & Fenner, 1994). O genoma proviral é transcrito em mRNA por enzimas celulares (RNA polimerase DNA-dependente) (Hjelle *et al.*, 1991). O mRNA subgenômico serve como molde para síntese de proteínas virais estruturais, enzimas e proteínas virais regulatórias (Figura2).



**Figura 2** – Representação esquemática da replicação dos retrovírus (Adaptado de: [www.acessexcellence.org/RC/VL/GG.images/images\\_9.30.jpg](http://www.acessexcellence.org/RC/VL/GG.images/images_9.30.jpg)).

mRNA específicos são produzidos por *splicing* do mRNA viral e usados para síntese de várias proteínas virais; mRNA *un-spliced* é usado para síntese de

precursores protéicos de Gag e Gag-Pol, assim como, RNA genômico de novas partículas virais; mRNA *single-spliced* codifica o produto do gene *env*; enquanto o mRNA *double-spliced* codifica as proteínas regulatórias da região *pX* (Seiki *et al.*, 1983; White & Fenner, 1994; Coffin, 1996a).

A transcriptase reversa transcreve o RNA viral em uma fita dupla de DNA, também conhecido por DNA proviral, que é integrado covalentemente no genoma da célula hospedeira com auxílio da integrase.

Após a infecção os provírus podem se manter integrados nas células sem sintetizar componentes virais. Com a ativação das células a síntese e a replicação dos componentes virais do HTLV-1 e do HTLV-2 são induzidas (Arbeitskreis Blut, 1999), passando o provírus a utilizar o maquinário da célula infectada. O provírus pode replicar com componente cromossômico, sem a presença de um mecanismo capaz de removê-lo, podendo ser, então, transmitido às células filhas (Cimarelli *et al.*, 1996; Coffin, 1996a).

## 1.2 – EPIDEMIOLOGIA DO HTLV-1 E DO HTLV-2

No ano de 1999, em um estudo de Li *et al.*, foi demonstrada, através de técnica de Biologia Molecular (Reação em Cadeia da Polimerase - PCR), a amplificação de seqüências do HTLV-1 proviral em múmias andinas, o que revelou a presença do HTLV-1 em populações humanas remotas.

O HTLV-1 apresenta sete subtipos, caracterizados a partir da origem geográfica, análise filogenética da gp21 e da região *LTR*, sendo estes: HTLV-1a (Subtipo Cosmopolita), HTLV-1b (Subtipo África Central), HTLV-1c (Subtipo Australo-Melanésio), HTLV-1d (Novo Subtipo África Central), HTLV-1e, HTLV-1f e HTLV-1g (Ureta-Vidal *et al.*, 1994; Van Dooren *et al.*, 2001).

O HTLV-1 é endêmico em áreas como o sudeste do Japão, Caribe, África e partes da América do Sul. Entretanto, a ocorrência da infecção pelo HTLV-1 em outras regiões tem sido reportada (Höllsberg *et al.*, 1993; Slattery *et al.*, 1999). Em áreas endêmicas a soroprevalência da infecção pelo HTLV-1 é maior em mulheres do que em homens (Arbeitskreis Blut, 1999).

Em um estudo envolvendo doadores de sangue, no Japão, nos Estados Unidos, na França, na Holanda, em Luxemburgo, na Dinamarca, na Suíça e na Finlândia, entre os anos de 1986 e 1995, todos os doadores de sangue foram triados para anticorpos contra HTLV-1, tendo a prevalência variado de 0 a 0,02% (Taylor *et al.*, 1996).

Na Alemanha, em um estudo realizado durante três anos, envolvendo 376.000 doadores, apenas quatro indivíduos foram identificados como positivos para HTLV-1 e para HTLV-2 (Fleischer *et al.*, 1999).

Por sua vez, o HTLV-2 apresenta quatro subtipos: HTLV-2a, HTLV-2b, HTLV-2c e HTLV-2d (Hall *et al.*, 1992; Ishak *et al.*, 1995; Vandamme *et al.*, 1998). A presença do subtipo HTLV-2c já foi descrita em populações urbanas e indígenas brasileiras (Ishak *et al.*, 1995; Vallinoto *et al.*, 2002).

Entre usuários de drogas injetáveis (UDI), tanto a infecção pelo HTLV-1, quanto pelo HTLV-2 é observada. As prevalências variam de 0,4% a 18%, no caso de diferentes cidades norte americanas. A infecção pelo HTLV-2 nos Estados Unidos da América (EUA) foi observada esporadicamente (Kwok *et al.*, 1990a; Kalyanaraman *et al.*, 1982). Na Europa, onde a infecção pelo HTLV-1 e pelo HTLV-2 não é endêmica, grande parte das infecções pelo HTLV-2 foi observada em UDI (Zanetti *et al.*, 1992). Sendo que entre UDI países como a Itália, a Espanha e a Irlanda estes retrovírus têm

sido considerados endêmicos (Hall *et al.*, 1992; Soriano *et al.*, 1993; Schwebke *et al.*, 1994).

No Japão, apesar de ter sido reconhecida como primeira área endêmica, o HTLV-2 é raro, com o maior número de dados epidemiológicos e clínicos associados à presença do HTLV-1 (Yanagihara *et al.*, 1990).

A presença dos HTLV na América do Sul parece ter ocorrido, provavelmente, em função: da presença de populações ameríndias vindas da Ásia; do tráfico de africanos após a descoberta da América; e, da imigração japonesa, no começo do século passado (Carneiro-Proietti *et al.*, 2002). Populações distintas da Colômbia, da Argentina e do Brasil têm sido encontradas infectadas pelo HTLV-2, especialmente, em tribos indígenas (Ishak *et al.*, 1995; 2003; Hall *et al.*, 1996; Shindo *et al.*, 2002).

Além do mais, a infecção é tida como endêmica entre algumas populações, como é o caso dos grupos indígenas nativos; os Kayapó, os Mundurucu, os Arara do Laranjal, os Tiriyo e os Kararaô (Ishak *et al.*, 1995; 2001; Vallinoto *et al.*, 2002). Entretanto, a infecção é observada em todo o Brasil, com a prevalência variando entre as diversas regiões, sendo a cidade de Salvador, Bahia, a que apresenta a maior prevalência da infecção pelo HTLV-1 no país (Galvão-castro *et al.*, 1995).

Estudos revelaram que o HTLV-2 é endêmico em tribos indígenas das Américas do Sul e do Norte e, em tribos de pigmeus da África Central, com uma prevalência maior que 70% em algumas regiões (Maloney *et al.*, 1992; Levine *et al.*, 1993).

### 1.3 – MODOS DE TRANSMISSÃO

Os mecanismos de transmissão reconhecidos para o HTLV-1 e para o HTLV-2 são semelhantes (Hall *et al.*, 1994) e incluem: a transmissão vertical, a transmissão sexual e a transmissão parenteral. As vias de transmissão dos HTLV-3 e HTLV-4 ainda são desconhecidas (Callatini *et al.*, 2005; Wolfe *et al.*, 2005).

#### 1.3.1 – Transmissão Vertical

Nesta via a transmissão se dá, mais comumente, através do aleitamento materno (Sugiyama *et al.*, 1986; Ando *et al.*, 1987; Hereine, 1992; Cann & Chen, 1996).

No Brasil, em um estudo, foi detectada a presença de grande quantidade de linfócitos infectados no leite materno de mães soropositivas (Andrade-Serpa *et al.*, 1995).

Na Espanha, durante um estudo envolvendo mulheres grávidas de diversas cidades observou-se uma prevalência de 0,064% da infecção por HTLV (Machuca *et al.*, 2000a).

No Japão, observou-se que 20% das crianças de mães soropositivas para HTLV-1, adquiriam a infecção por meio de aleitamento materno (Kinoshita *et al.*, 1987). Podendo ser transmitido, também, *in utero*, mais raramente (Komuro *et al.*, 1983; Saito *et al.*, 1990).

#### 1.3.2 – Transmissão Sexual

Tal transmissão ocorre, hipoteticamente, de forma mais comum e eficaz, do homem infectado para mulher não infectada (Yamaguchi *et al.*, 1994), via células infectadas presentes no sêmen (Kajiyama *et al.*, 1986; Nakano *et al.*, 1994); sendo a

transmissão da mulher infectada para o homem não infectado, considerada rara (Brodine *et al.*, 1992).

### 1.3.3 – Transmissão Parenteral

Outra rota de transmissão é aquela que ocorre através de transfusão sangüínea ou de hemoderivados contaminados (concentrados de hemácias, de plaquetas e leucócitos); por meio de objetos perfuro-cortantes contaminados e; compartilhamento de agulhas entre indivíduos sadios e infectados, no caso de UDI.

O HTLV-1 e o HTLV-2 foram, primeiramente, detectados em UDI em 1984 (Tedder *et al.*, 1984). É bem documentado que ser usuário de drogas injetáveis é um fator extremamente importante na transmissão de retrovírus humanos. Aproximadamente quarenta países têm mostrado, nos portadores de retrovírus, padrões de comportamento envolvendo o uso de drogas endovenosas (Sitmsom, 1995; Des Jarlais *et al.*, 1996). Ainda não se sabe por que o HTLV-2 é mais prevalente entre UDI do que o HTLV-1 (Hall *et al.*, 1994; Switzer *et al.*, 1995).

A transmissão hematogênica tem sido considerada relevante, em especial, na disseminação do HTLV-1 e do HTLV-2 em áreas urbanas, entre UDI e doadores de sangue (Casseb *et al.*, 1997; Segurado *et al.*, 1997; Egan *et al.*, 1999). Entretanto, estima-se que a transmissão viral por transfusão sangüínea ocorra em baixos, mas significativos, níveis (Schreiber *et al.*, 1996; Busch *et al.*, 1997).

## 1.4 – DOENÇAS ASSOCIADAS AOS HTLV

As principais doenças associadas aos HTLV estão descritas a seguir. Entretanto, apenas o HTLV-1 é reconhecidamente o agente etiológico destas patologias.

O HTLV-2 vem sendo associado com doenças hematológicas e não hematológicas, porém, ainda são necessários maiores estudos para afirmar a participação deste retrovírus como agente etiológico destas doenças (Tarsis *et al.*, 1998). Até o momento, nenhuma manifestação clínica foi associada aos tipos HTLV-3 e HTLV-4.

### 1.4.1 – LLcTA (Leucemia/Linfoma de células T do Adulto)

Esta doença foi descrita no Japão em 1977 (Takatsuki, 1977) e sua associação com o HTLV-1 foi descrita em 1982 em imigrantes caribenhos na Inglaterra (Catovsky, 1982). O HTLV-1 foi, inicialmente, isolado de lesões na pele de um paciente com linfoma cutâneo de células T (Poeisz *et al.*, 1980). A Leucemia e Linfoma de células T do Adulto – LLcTA, como é mais conhecida, é uma doença linfoproliferativa bastante agressiva e, pode apresentar quatro formas clínicas distintas: aguda, crônica, subaguda e linfomatosa (Shimoyama *et al.*, 1991; Jaffe *et al.*, 2001).

A LLcTA é tida como uma doença bastante agressiva entre as demais doenças de células T pós-tímicas maduras (Uchiyama, 1977). Sua etiologia está associada com a infecção pelo HTLV-1. As evidências que demonstram o papel etiológico do HTLV-1 na LLcTA são: incidência de LLcTA em região endêmica para infecção por HTLV-1; todos os pacientes com LLcTA apresentam anticorpos contra HTLV-1; a integração monoclonal do DNA proviral nas células leucêmicas dos

pacientes com LLcTA, confirmando que a LLcTA surgiu da transformação maligna de uma célula previamente infectada por HTLV-1 (Yamaguchi, 1994).

O mecanismo pelo qual o HTLV-1 causa a LLcTA permanece parcialmente desconhecido. Contudo, algumas etapas já estão esclarecidas; no processo de transformação maligna, um clone específico de células com fenótipo CD4<sup>+</sup> se expande gradativamente entre as demais células (Yoshida, 1984; Bertness, 1985).

#### **1.4.2 – PET/MAH (Paraparesia Espástica Tropical/Mielopatia Associada ao HTLV-1)**

Desordem neurodegenerativa inflamatória, descrita em 1985 no Caribe e associada ao HTLV-1 (Gessain, 1985), é uma doença lentamente progressiva e de baixa letalidade (Iwasaki, 1993; Yoshioka *et al.*, 1993). O quadro clínico é de início insidioso e em alguns casos de aparecimento súbito, com diminuição gradual da força muscular dos membros inferiores. A idade de início dos sintomas pode influir na velocidade de progressão da doença. Os pacientes com início dos sintomas antes dos 15 anos de idade apresentam progressão mais lenta em contraposição àqueles com início após 60 anos, cuja evolução é mais rápida (Nakagawa *et al.*, 1995).

O comprometimento medular é a característica mais marcante da PET/MAH, como é mais conhecida; sensibilidade vibratória, hiperreflexia dos membros superiores e os sinais de Hoffmann e de Trömner, fraqueza dos membros inferiores, sintomas sensitivos tais como: formigamento, agulhadas, queimação e, reflexo mandibular exaltado em alguns pacientes; são tidos como critérios de diagnóstico de PET/MAH para a Organização Mundial da Saúde (OMS).

A PET/MAH é freqüente no Brasil, havendo relato em praticamente em todas as regiões do país (Coral *et al.*, 1998; Oliveira & Melo, 1998; Segurado *et al.*, 1998; Ishak *et al.*, 2002). A resposta de linfócitos T citotóxicos (CTL) contra o HTLV-1 em pacientes com PET/MAH é vigorosa, cronicamente ativada e, predominantemente, voltada para a proteína Tax (Vine *et al.*; 2002).

#### **1.4.3 – HU (Uveíte associada ao HTLV-1)**

Terceira entidade clínica relacionada com o HTLV-1 (Mochizuki *et al.*, 1992a) e, tanto pode estar associada a portadores de PET/MAH, como se apresentar isolada em portadores assintomáticos (Pinheiro, 1994). Esta doença pode se apresentar como uma uveíte anterior, intermediária, posterior e panuveíte com lesões retinocoroidianas (Mochizuki *et al.*, 1992b; 1996). Um achado típico da HU é uma infiltração dos tecidos oculares. Olhos, geralmente, brancos e sem dor.

#### **1.4.4 – Dermatite Infecciosa**

Algumas alterações desta natureza têm sido associadas ao HTLV-1. A mais comum encontrada na pele de pacientes com PET/MAH é a secura excessiva da pele ou xeroderma. Em indivíduos com LLcTA, é comum a presença de pápulas e nódulos generalizados. Existem relatos de dermatite infecciosa em associação com HTLV-1, inclusive no Brasil (Ribeiro Lenzi *et al.*, 1996).

Em portadores assintomáticos são observadas lesões dermatológicas do tipo: xerose, ictiose, dermatite seborréica, vitiligo, escabiose, dermatofitoses (Nobre *et al.*, 2005).

### 1.4.5 – Outras Doenças

Apesar de controversas outras alterações hematológicas, como: linfoma de células T não-Hodking, leucemia linfocítica de células B (Pancake *et al.*, 1996); e, não hematológicas, tais quais: artrite reumatóide, e síndrome de Sjögren, têm sido associadas à infecção pelo HTLV-1 (Vernant *et al.*, 1988).

## 1.5 – DIAGNÓSTICO

### 1.5.1 – Sorológico

A triagem para HTLV em doadores de sangue foi, primeiramente, introduzida no Japão em meados dos anos 80, nos Estados Unidos e no Canadá em 1988 a 1989 e, na França em 1991. Sequencialmente, outros países implementaram a triagem em todas as doações e, em alguns casos, somente entre os novos doadores (Thorstensson *et al.*, 2002).

No ano de 1993, no Brasil, o Ministério da Saúde tornou obrigatório o teste de triagem sorológica para HTLV-1 e para HTLV-2 em doadores de sangue e seus derivados. O diagnóstico sorológico rotineiro da infecção por HTLV-1 e por HTLV-2 é baseado na presença de anticorpos, anti-HTLV contra constituintes antigênicos, de diferentes porções do vírus no soro do indivíduo. Entretanto, os testes de triagem não discriminam a infecção pelo HTLV-1 ou HTLV-2.

As metodologias mais empregadas para detecção de anticorpos anti-HTLV são: Aglutinação de partículas de látex, ELISA (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*), IFI (Imunofluorescência indireta).

A escolha de uma metodologia para reação sorológica próxima do ideal depende de indicadores, como: sensibilidade, especificidade e valores preditivos. A

sensibilidade de uma reação sorológica é a sua capacidade de obter resultados verdadeiramente positivos em indivíduos infectados. A especificidade revela a capacidade do teste em identificar corretamente verdadeiros negativos. O valor preditivo positivo é a probabilidade de um indivíduo com teste positivo ter a infecção, quando negativo é a probabilidade de um indivíduo com teste negativo, não ter a infecção.

A sensibilidade do teste de ELISA para detectar anticorpos contra o HTLV-1 varia de 97,3% a 100% e, a especificidade entre 99,8% e 99,9% (Poiesz *et al.*, 1980; Gessain *et al.*, 1985). Para HTLV-2 a sensibilidade dos testes de ELISA ou aglutinação de partículas é em torno de 55% a 91% (Hjelle, 1993).

A técnica de ELISA é amplamente utilizada como teste de triagem para HTLV-1 e para HTLV-2 em doadores de sangue. Porém, é limitada na fase inicial de soroconversão, onde podem ocorrer baixos níveis de anticorpos. Os testes sorológicos nem sempre conseguem definir o estado infeccioso do indivíduo, acontecendo assim, casos de sorologias falso-negativas e falso-positivas (Sharma *et al.*, 2003).

Dentre os testes sorológicos de caráter confirmatório, o mais utilizado tem sido o *Western Blot* (WB), que é um ensaio qualitativo *in vitro* para detecção e identificação de anticorpo presente no soro ou plasma, através de separação eletroforética de antígeno viral associado a anticorpo específico. O critério de positividade requer reatividade para p19 e/ou p24, para o antígeno do envelope viral (gp46, rgp46I ou rgp46II) e, para gd21. Reações inespecíficas em indivíduos não infectados podem ocorrer, particularmente, com reatividade para p19 e gd21 (Santos *et al.*, 2003).

### 1.5.2 – Molecular

Metodologias moleculares baseadas na detecção de ácidos nucleicos são utilizadas na detecção e na discriminação da infecção pelo HTLV-1 e pelo HTLV-2. A implantação de testes moleculares para HTLV-1 e para HTLV-2 em serviços de hemoterapia fez com que pudessem ser identificados e confirmados os casos de doadores soropositivos e/ou com sorologia indeterminada, que necessitam de orientação e de acompanhamento.

A técnica mais utilizada é a da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), uma técnica enzimática *in vitro* de amplificação de ácidos nucleicos, que facilitou, extremamente, a detecção de retrovírus oncogênicos humanos (Abbott *et al.*, 1988; Kwok *et al.*, 1988). A PCR tem sido, extensivamente, usada em estudos epidemiológicos para se detectar a presença do HTLV-1 e do HTLV-2 e distinguir entre os tipos, em um amplo espectro de portadores e de pacientes com variadas patologias (Ohara *et al.*, 1992). É considerado um teste conclusivo para o diagnóstico dos HTLV, a qual detecta o genoma viral, mesmo em pequenas quantidades (Kwok *et al.*, 1990b).

Esta técnica foi adaptada para interpretação em tempo real. Holland *et al.* (1991) foi o primeiro a demonstrar que a clivagem de uma sonda marcada durante a reação da PCR pela atividade 5' exonuclease da *Taq* DNA polimerase poderia ser utilizada para detectar produtos específicos. Surgindo assim, a PCR em Tempo Real.

O princípio da PCR em Tempo Real baseia-se nesta atividade 5' - 3' exonuclease da *Taq* DNA polimerase, durante a fase exponencial ou de extensão da PCR. Desta forma, são utilizados pares de iniciadores (*primers – forward e reverse*) e, sondas para que seja amplificada a região alvo do genoma do HTLV-1 e do HTLV-2 inseridos no genoma celular, além, do gene controle endógeno.

Cada uma das sondas carrega consigo duas moléculas conhecidas por: 5' *reporter dye* FAM (6- carboxifluoresceína) e 3' *quencher dye* TAMRA (6- carboxitetrametilrodamina). É a partir de uma destas duas moléculas, *reporter dye*, que se observa a emissão de fluorescência durante a fase de amplificação da PCR. O efeito da molécula *quencher* é de modular através do princípio de transferência de energia ressonante (FRET), a energia inerente à sonda intacta. Ou seja, qualquer sinal emitido pela sonda intacta é característico da molécula existente na extremidade 3' da sonda (Lee *et al.*, 1993; Ginzinger, 2002).

Entretanto, a extremidade 5' atua como *reporter*; quando a sonda é clivada, a molécula *quencher* deixa de atuar e, um pico de fluorescência é emitido pela extremidade 5'. A clivagem da sonda somente ocorre se a seqüência alvo estiver sendo amplificada (Holland *et al.*, 1991). Durante cada ciclo da PCR, uma molécula *reporter* é clivada para cada seqüência alvo amplificada. Esta fluorescência é lida em tempo real (Dehée *et al.*, 2002).

### **1.5.3 – Isolamento Viral**

Técnicas de isolamento viral a partir de células mononucleares periféricas (PBMC), embora com sensibilidade inferior aos métodos moleculares, podem ainda constituir um outro modo de confirmação da infecção pelo HTLV-1 e pelo HTLV-2.

As técnicas com melhores resultados envolvem o co-cultivo de células mononucleares periféricas do paciente com linfócitos de indivíduos não infectados, na presença de fatores de crescimento (IL-2) (Kitamura *et al.*, 1993).

A produção de antígenos virais em sobrenadantes de cultura confirma o isolamento viral, através de ensaio imunoenzimático, por exemplo, para detecção de p24Ag (Toedter *et al.*, 1992).

Pesquisa por ultramicroscopia, de partículas retrovirais nos cultivos pode ser feita, também. Entretanto, por questões rigorosas de biossegurança, o isolamento viral tem sido restrito a laboratórios de pesquisa, não sendo aplicado à rotina diagnóstica.

#### 1.6 – CARGA PROVIRAL

A técnica da PCR em Tempo Real é utilizada em diversos estudos de quantificação de carga proviral do HTLV em células mononucleares de sangue periférico. Diversos grupos, de portadores assintomáticos e/ou indivíduos com manifestações clínicas associadas aos HTLV são alvos destes estudos.

No ano de 2003, na Fundação HEMOPA, padronizou-se o método da PCR Quantitativa em Tempo Real para quantificação absoluta da carga proviral do HTLV-1 e do HTLV-2, assim como, da confirmação e discriminação da infecção pelo HTLV-1 e pelo HTLV-2, em indivíduos portadores. A reação da PCR em Tempo Real é uma metodologia simples e prática para quantificação da carga proviral do HTLV-1 e do HTLV-2 (Tamegão-Lopes, 2004).

O nível de DNA proviral é uma medida do genoma viral integrado ao DNA da célula hospedeira e (Manns *et al.*, 1999), em muitos tipos de infecção viral, pode indicar o grau de replicação e, usualmente, a possibilidade de causar danos ao hospedeiro (Montanheiro *et al.*, 2005).

A detecção da carga proviral através da PCR em Tempo Real é considerada suficiente e relevante no monitoramento do número de células sanguíneas

periféricas infectadas e, na avaliação da propensão a patologias associadas ao HTLV-1. Uma alta carga proviral de HTLV-1 em células sanguíneas periféricas tem sido associada com um alto risco para doenças neurológicas. No caso do HTLV-2, um número significativo de linfócitos infectados pode contribuir para acelerar a imunodeficiência e aumentar o risco de neuropatia em indivíduos co-infectados com o HIV-1 (Machuca *et al.*, 2000b).

A carga proviral pode fornecer, também, um monitoramento biológico preciso da eficácia de quimioterápicos e/ou anti-retrovirais, no caso de pacientes em tratamento da LLCtA (Dehée *et al.*, 2002).

Além de fornecer informações prognósticas sobre o indivíduo, a carga proviral pode ser utilizada para monitorar a resposta aos tratamentos terapêuticos, sendo parte integrante de manejos clínicos de pacientes infectados por vírus (Estes & Sevall, 2003).

## 1.7 – PREVENÇÃO

O grande problema de saúde que ocorre em países de alta endemicidade para infecção pelo HTLV-1 e pelo HTLV-2 é em relação à transmissão deste retrovírus em portadores assintomáticos. Em função deste problema, o Ministério da Saúde, junto a Secretária de Vigilância em Saúde e o Programa Nacional de DST e AIDS, elaborou um guia de orientação para portadores do HTLV-1 ou do HTLV-2 (Brasil – Guia de Manejo Clínico do paciente com HTLV), que recomenda:

“Os portadores devem ser orientados a:

- a) Abster-se da doação de sangue, órgãos, leite ou esperma;

- b) abster-se do uso compartilhado de agulhas, seringas ou outros objetos perfurocortantes;
- c) discutir com seus parceiros (as) sexuais a transmissão da infecção por esta via e a adoção de medidas preventivas, como uso de preservativos;
- d) evitar o aleitamento materno, buscando garantir a nutrição do lactente através de aleitamento artificial”.

### 1.8 – DOADORES DE SANGUE E OS HTLV

Ao longo de vários anos muitas campanhas de incentivo à doação têm sido realizadas, buscando aumentar o suprimento sangüíneo que é utilizado em diversas situações e por um número elevado de indivíduos. Para suprir esta demanda é necessário dispor de doadores saudáveis. Drake *et al.* (1982) concluíram que a doação é, primariamente, limitada à necessidade de suprimento sangüíneo.

Entende-se por segurança transfusional o conjunto de medidas quantitativas e qualitativas adotadas que visem um menor risco aos doadores e receptores de sangue, além de garantir estoques estratégicos capazes de atender a demanda transfusional. Porém, ainda assim, “não existe transfusão isenta de riscos” (Carrazone *et al.*, 2004).

O doador espontâneo e habitual é o mais desejado e, conseqüentemente, aquele com possibilidade de promover uma melhor segurança transfusional. Por isto no ano de 1980 foi proibida a doação de sangue remunerada, direta ou indiretamente (Legislação. Sangue e Hemoderivados). A recusa de doadores inaptos foi introduzida por dois motivos: proteger a saúde do receptor e proteger a saúde do doador (Brittenham *et al.*, 2001).

A seleção clínica e epidemiológica dos doadores de sangue é a fase inicial e mais importante nos serviços de hemoterapia. As normas brasileiras determinam que toda doação deva ser precedida de triagem clínica-epidemiológica criteriosa, visando à observação de sinais e sintomas de enfermidades no candidato a doação que possam causar risco para si próprio ou para o receptor (Langhi *et al.*, 1998).

Doadores com infecções crônica ou assintomática, dificilmente, são excluídos na triagem clínica. Outro fator que deve ser considerado na análise clínico-epidemiológica é a possibilidade de omissão de fatores considerados íntimos (uso de drogas ilícitas, múltiplos parceiros, etc) (Rached *et al.*, 1992).

Além da triagem clínica, como medida adicional de segurança é oferecida ao candidato considerado apto à oportunidade de auto-exclusão, caso este ache que a bolsa de sangue coletada não deve ser transfundida. Denominado voto de auto-exclusão, esta medida tem como objetivo oferecer ao doador que omitiu ou não referiu na triagem clínica um comportamento de risco para a transmissão de doenças pelo sangue, outra oportunidade. O voto deve ser confidencial e não impede a coleta do sangue, mas quando positivo, implica no descarte da bolsa coletada (Brasil – Manual Técnico para Investigação da Transmissão de Doenças pelo Sangue).

A implantação de testes de triagem sorológica para HTLV-1 e para HTLV-2 nos Hemocentros e Serviços de Hemoterapia em cumprimento da Portaria do Ministério da Saúde, de número 1376, de 19 de novembro de 1993, fez com que fosse possível identificar doadores infectados, que necessitavam de orientação e acompanhamento, além de impedir que estes agentes virais fossem transmitidos através de transfusão em procedimentos hemoterápicos, que empregam componentes celulares.

Os testes de triagem sorológica das unidades de sangue coletadas devem ter alta sensibilidade e, se possível, uma alta especificidade. A alta sensibilidade dos testes visa aumentar a segurança para o receptor. Porém, quando associada à baixa especificidade gera resultados falso-positivos, o que pode implicar em situações delicadas para o doador de sangue. Além do que, isto implica em descarte de bolsa e desperdício, para os serviços de hemoterapia (Salles *et al.*, 2003).

De acordo com um estudo de Busch *et al.* (2000b), existem quatro principais fontes de risco, teóricas, para transmissão viral através do sangue de doadores. A primeira, seria o sangue coletado de indivíduos que estão no período de janela imunológica da infecção. A segunda hipótese seriam doadores infectados por variantes antigênicas, como por exemplo, HTLV-2 ou HIV grupo O, que podem não ser detectados pelos testes de triagem, pois tais testes são baseados em linhagens virais predominantes. A terceira, seriam indivíduos com resposta imunológica incompleta a infecções virais típicas, conhecidas por infecções imuno-silenciosas. E, por fim, a quarta hipótese para transmissão viral seria em função de erros de procedimentos durante os testes de triagem; erros de pipetagem, reagentes de baixa qualidade, equipamentos com mau funcionamento.

No Brasil, o primeiro trabalho de pesquisa com anticorpos para HTLV-1 e para HTLV-2 em doadores de sangue foi realizado em Belém do Pará, no ano de 1989, onde das 809 amostras de sangue de doadores da Fundação HEMOPA, 1,61% foram soropositivas (Saraiva *et al.*, 1989). A soroprevalência brasileira variava de 0,47% a 1,8%, dependendo do Estado brasileiro e do tamanho amostral analisado. Em outro estudo observou-se uma maior taxa de infecção pelo HTLV-1, em doadores de sangue, da cidade de Belém do Pará; um padrão comum no Brasil (Ishak *et al.*, 1998).

Recentemente, Catalan-Soares *et al.* (2005) realizaram um estudo observacional, descrevendo a distribuição geográfica dos resultados de triagem sorológica para infecção por HTLV-1 e por HTLV-2, em bancos de sangue públicos. Participaram do estudo vinte e sete bancos de sangue, durante o período de janeiro de 1995 a dezembro de 2000. Como resultado, foi observada uma grande heterogenicidade entre as taxas de prevalência dos testes sorológicos para HTLV, variando de 0,4/1.000 em Santa Catarina a 10/1.000 no Maranhão. O Estado do Pará exibiu uma soroprevalência de 9,1/1.000.

#### 1.9 JUSTIFICATIVA

Os indivíduos infectados pelo HTLV-1 e pelo HTLV-2, na cidade de Belém do Pará, são diagnosticados através de triagem sorológica, (realizada pela Divisão de Sorologia) durante o Procedimento Operacional Padrão (POP) de doação de sangue, da Fundação HEMOPA.

O *status* sorológico destes indivíduos é confirmado através da técnica de Biologia Molecular – PCR em Tempo Real – (realizada no Laboratório de Biologia Molecular). Entretanto, poucos são os estudos sobre as principais fontes de disseminação do HTLV-1 e do HTLV-2 nesta população alvo.

É de suma importância avaliar os principais fatores de risco associados à transmissão do HTLV-1 e do HTLV-2, visto que a infecção por este retrovírus está presente em todo o Brasil, inclusive em populações urbanas da região amazônica (Ishak *et al.*, 1998; 2002; Vallinoto *et al.*, 1998). Dentre os fatores de risco que serão investigados neste estudo está o “uso compartilhado de lâminas e barbeadores”, visto que o mesmo foi considerado como fator de risco estatisticamente significativo entre

doadores inaptos, portadores de infecção pelo Vírus da Hepatite C (HCV) (Oliveira-Filho *et al.*, 2005).

#### 1.10 RISCOS E DIFICULDADES

Foram considerados como itens passíveis de interferência neste estudo: (a) a recusa dos pacientes na participação do estudo, acarretando o não preenchimento do número de fichas estipuladas; (b) omissão ou preenchimento de dados “não-verdadeiros” por parte dos pacientes, o que pode acarretar discordância nos resultados esperados; (c) erro no preenchimento das fichas, tanto por parte do paciente quanto, do próprio entrevistador, o que pode levar a uma má interpretação dos dados como um todo.

Entretanto, estes possíveis erros foram minimizados pela qualificação dos entrevistadores, instruídos para realizar tal tarefa, tendo conhecimento do propósito do estudo e, capacidade para responder a questões referentes a tal.

## 1.11 OBJETIVOS

### 1.11.1 Objetivos Gerais

O presente estudo teve como objetivo definir o perfil epidemiológico da infecção pelo HTLV-1 e pelo HTLV-2 na população de doadores de sangue, da Fundação HEMOPA, na cidade de Belém do Pará.

### 1.11.2 Objetivos Específicos

- 1) Analisar os principais fatores de risco na transmissão do HTLV, entre indivíduos infectados e não infectados;
- 2) Correlacionar os principais fatores de risco na transmissão do HTLV, com os tipos 1 ou 2 infectante dentre os indivíduos infectados;
- 3) Verificar fatores que contribuam entre si na transmissão do HTLV;
- 4) Verificar a influência da idade e sexo na carga proviral.

## 2 MATERIAL E MÉTODOS

### 2.1 DESENHO DO ESTUDO

Utilizou-se o Procedimento Operacional Padrão (POP), da Fundação HEMOPA, para candidatos ao processo de doação sanguínea que tiveram resultados de sorologia reagente e/ou indeterminada, frente ao teste de triagem para HTLV, na primeira amostra coletada. Sendo considerados desta forma, inaptos para a doação (Anexo 1).

Estes indivíduos foram convocados por carta, a coletarem segunda amostra, objetivando a repetição do teste sorológico (ELISA), a realização do teste confirmatório e discriminatório da infecção (PCR em Tempo Real) e, a quantificação da carga proviral entre os portadores da infecção.

Todos os pacientes, tanto indivíduos com resultados de teste confirmatório positivo, quanto negativo, receberam no Ambulatório de Inaptos, da Fundação HEMOPA, o resultado de seus testes.

Neste momento, os mesmos foram informados sobre a possibilidade de participação no estudo, concordando em participar ou não do mesmo, assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE, Anexo 2). Dentre aqueles indivíduos que aceitaram participar do estudo, o questionário epidemiológico foi aplicado.

As amostras foram coletadas durante um período de 12 meses, a partir da aprovação do estudo pelo comitê de ética (Parecer de aprovação datada em 16 de dezembro de 2004).

### **2.1.1 Triagem Sorológica**

O teste utilizado na triagem de doadores e, realizado pela Divisão de Sorologia, da Fundação HEMOPA, é um ensaio imunoenzimático qualitativo para detecção de anticorpos contra o Vírus linfotrópico de células T humanas, tipos 1 e 2, em soro ou plasma; ELISA seqüencial do tipo “antígeno sanduíche”, baseado em microcavidades revestidas com proteínas recombinantes derivadas de proteínas transmembrânicas do HTLV-1 e do HTLV-2 e peptídeos sintéticos de proteínas da membrana externa do HTLV-1 e do HTLV-2. Os antígenos selecionados permitem a detecção de anticorpos IgA, IgG e IgM (MUREX HTLV-I e II).

A interpretação dos resultados do teste de ELISA foi feita mediante os seguintes critérios:

Resultados negativos - absorbância menor que o valor do *Cut-off*.

Resultados reativos - absorbância maior ou igual ao *Cut-off*, foram consideradas, inicialmente, reativas. Realizou-se um reteste em duplicata, usando a fonte original. Amostras reativas em pelo menos uma das duplicatas foram consideradas repetidamente reativas e, supostamente, continham anticorpos contra o HTLV-1 e/ou HTLV-2. Amostras não reativas no reteste, na duplicata, foram consideradas não reativas.

### **2.1.2 Extração de DNA Genômico**

Realizada utilizando o kit de purificação de DNA genômico GFX (Amersham Pharmacia Biotech), a partir de leucócitos do sangue periférico, de acordo com instruções do fabricante. Antes desta etapa realizou-se uma contagem de leucócitos totais, nas amostras de sangue, visando à quantificação da carga proviral.

### 2.1.3 PCR em Tempo Real

A PCR em Tempo Real utilizou o sistema *TaqMan*<sup>®</sup> (*Applied Biosystems*) de três seqüências alvo: o gene da albumina, como controle endógeno e as regiões não homólogas do gene *pol* do HTLV-1 e do HTLV-2. Iniciadores e sondas foram desenhados e sintetizados pelo serviço *Assay-by-Design*<sup>SM</sup> (Part Number 4331348) a partir de seqüências de interesse enviadas à *Applied Biosystems*.

As reações da PCR foram preparadas utilizando o conjunto de reagentes *TaqMan*<sup>®</sup> *Universal PCR Master Mix*, de acordo com instruções do fabricante.

### 2.1.4 Quantificação da Carga Proviral

Para realização da quantificação absoluta, inicialmente, foi realizada uma quantificação relativa, baseada em uma proporção que derivou da relação quantitativa entre alvo e o controle endógeno: “Proporção do HTLV-1 e do HTLV-2 inserido no Genoma” (PHG):

$$\frac{2^{-CT \text{ Alvo}}}{2^{-CT \text{ Albumina}}}$$

A equação final proposta para quantificação da carga proviral absoluta do HTLV-1 e do HTLV-2, considerou a contagem de leucócitos por mm<sup>3</sup>:

$$\frac{2^{-CT \text{ Alvo}}}{2^{-CT \text{ Albumina}}} \times \text{Leucóцитos} \times 2 = \text{cópias DNA proviral/mm}^3$$

O número “2” representa o par de cromossomos do genoma celular ao qual o HTLV-1 ou o HTLV-2 pode se inserir. Os valores de carga proviral foram expressos em “número de cópias de DNA do HTLV-1 e do HTLV-2 inseridos no genoma do hospedeiro por mm<sup>3</sup> de sangue”.

### **2.1.5 Preenchimento das Fichas Epidemiológicas**

Após as etapas acima citadas, no momento do recebimento dos resultados no ambulatório de inaptos, os pacientes foram informados sobre o estudo e convidados a participar, assinando o TCLE e preenchendo as fichas epidemiológicas.

Utilizaram-se duas fichas (referidas como “A” e “B”, Anexo 3), de caráter epidemiológico, sendo a ficha A preenchida pelo entrevistador, e a ficha B preenchida, exclusivamente, pelo indivíduo considerado inapto à doação.

Cada uma das fichas (A e B) recebeu uma numeração idêntica, sendo o indivíduo identificado pelo número de ficha correspondente, o que possibilitou sigilo sobre a identidade do mesmo.

### **2.1.6 Portadores do HTLV-1 e do HTLV-2**

Foram incluídos no estudo sessenta e seis (n=66) portadores dos HTLV que aceitaram participar do mesmo, assinando o TCLE. Estes indivíduos foram entrevistados e preencheram as fichas epidemiológicas descritas.

### 2.1.7 Grupo Controle

Quarenta e sete (n=47) indivíduos que foram considerados negativos frente o teste confirmatório e discriminatório (PCR em Tempo Real), ou seja, indivíduos não infectados pelos HTLV, foram incluídos neste estudo, compondo o grupo controle. Tendo sido submetidos ao mesmo processo de entrevista que os indivíduos portadores, através da utilização das fichas epidemiológicas mencionadas.

## 2.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

O teste do Qui-quadrado ( $\chi^2$ ) foi utilizado para comparação dos fatores de risco entre portadores e não portadores dos HTLV.

A carga proviral foi analisada através da média observada entre os tipos virais, sexo e faixa etária, utilizando o teste *t* de Student e Mann-Whitney.

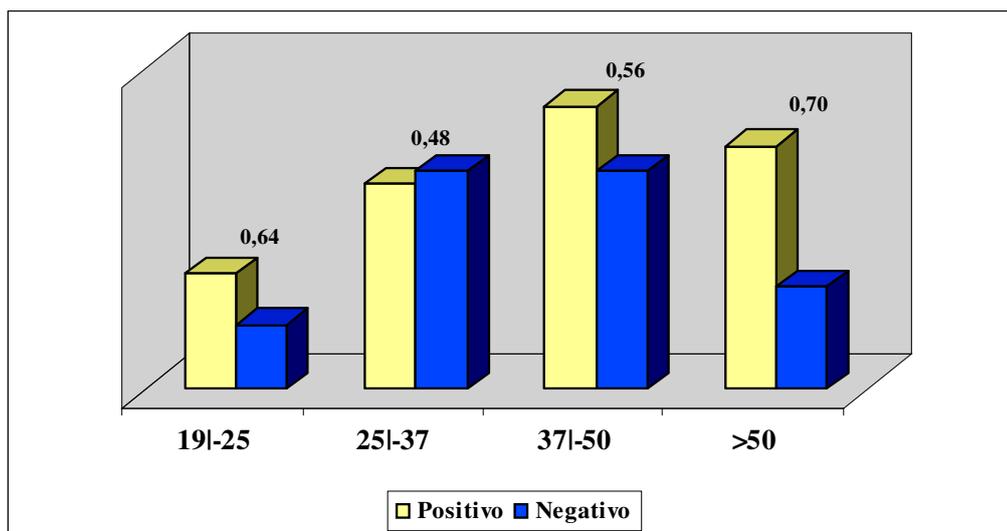
A interação de um ou mais fatores de risco como variáveis independentes foram analisadas através do teste de regressão logística simples e múltipla. Todos os testes foram executados no pacote estatístico Biostat 3.0 (Ayres et al., 2003).

### 3 RESULTADOS

O desenho das fichas buscou a elucidação de dados relacionados a: (a) nível educacional, sócio-econômico, profissão; (b) possíveis vias de transmissão do HTLV-1 e do HTLV-2 – amamentação, transfusão sanguínea e de hemoderivados, uso ilegal de drogas injetáveis intravenosas, compartilhamento de agulhas e seringas, acidentes de trabalho (no caso de profissionais da saúde), tatuagens; (c) histórico sexual – número de parceiros sexuais, sexo com usuário de drogas, uso de preservativo; (d) outros(as).

Dentre as cento e treze (n=113) fichas analisadas neste estudo, sessenta e seis eram de portadores de um dos tipos dos HTLV (58%); cinquenta portadores do HTLV-1 (76%) e dezesseis portadores do HTLV-2 (24%). Quarenta e sete fichas eram de indivíduos negativos para a infecção por HTLV (42%).

A mediana de idade dos indivíduos envolvidos no estudo foi de 39 anos (Primeiro Quartil, 25%= 29; Segundo Quartil, 75%= 49). A distribuição das amostras em relação à faixa etária revelou que indivíduos compreendidos entre 25 e 36 anos estão mais aptos ao processo de doação, sendo aqueles com idade acima de 50 anos menos aptos (Figura 3).



**Figura 3** – Distribuição das amostras em relação às faixas etárias mais e menos aptas para o processo de doação sanguínea.

Dentre as amostras do estudo, setenta indivíduos pertenciam ao sexo masculino (62%), enquanto, quarenta e três pertenciam ao sexo feminino (38%). Quando analisados somente, indivíduos positivos para infecção pelos HTLV, a frequência de infectados do sexo feminino correspondia a 74%, enquanto a do sexo masculino era de 49%.

Entretanto, quando observada a frequência de indivíduos negativos para infecção pelos HTLV, verificou-se que 51% destes eram indivíduos do sexo masculino, enquanto, apenas 26% eram de indivíduos do sexo feminino. Demonstrando uma maior tendência da infecção em indivíduos deste sexo ( $p=0,007$ ) (Tabela 1).

Tabela 1: Distribuição do número de indivíduos infectados e não infectados e, a frequência da infecção em relação ao sexo.

HTLV	SEXO		OR
	FEM (%)	MASC (%)	
POS	32 (74)	34 (49)	3,08
NEG	11 (26)	36 (51)	
TOTAL	43	70	

P=0,007.

POS: indivíduos positivos para infecção pelo HTLV; NEG: indivíduos negativos para infecção pelos HTLV; FEM: sexo feminino; MASC: sexo masculino; %: frequência da infecção em relação ao sexo; OR: *odds ratio*.

Dentre os entrevistados, dezenove (17%) referiram ter como emprego o trabalho doméstico; sendo esta a ocupação a mais observada. Dentre os demais foi notada a presença de diversos tipos de atividades profissionais ou escolares desempenhadas (Tabela 2).

Tabela 2: Dez principais ocupações observadas dentre os entrevistados, excetuando o trabalho doméstico.

Profissão	N	%
Estudante	11	10%
Nível Superior	7	6%
Pedreiro	7	6%
Vigilante	6	5%
Professor	4	4%
Técnico de Enfermagem	4	4%
Desempregado	3	3%
Motorista	3	3%
Militar	2	2%
Mecânico	2	2%

N: número amostral; Nível Superior: agrupa todos os indivíduos que desempenham função deste nível de ensino; %: frequência.

A maioria dos entrevistados tinha como nível de escolaridade o segundo grau completo (51%), renda familiar de até dois salários mínimos (32%) e era solteiro (38%) (Tabela 3).

Tabela 3: Distribuição dos dados amostrais referentes à escolaridade, renda familiar e estado civil, em relação ao *status* do indivíduo frente à infecção pelos HTLV.

	<i>STATUS</i>		
	HTLV-1 (N)	HTLV-2 (N) *	NEGATIVO (N)
Escolaridade	Alfabetizado (4)	Alfabetizado (3)	Nenhum (1)
	1º Grau (16)	1º Grau (7)	Alfabetizado (3)
	2º Grau (26)	2º Grau (3)	1º Grau (10)
	3º Grau (4)	3º Grau (3)	2º Grau (29)
			3º Grau (4)
Renda Familiar	Até 1 salário (17)	Até 1 salário (6)	Até 1 salário (8)
	2 salários (16)	2 salários (4)	2 salários (16)
	3 salários (6)	3 salários (2)	3 salários (9)
	4 salários (3)	4 salários (2)	4 salários (6)
	5 ou mais (8)	5 ou mais (1)	5 ou mais (8)
Estado Civil	Solteiro (20)	Solteiro (4)	Solteiro (19)
	Casado (14)	Casado (7)	Casado (15)
	Viúvo (1)	Viúvo (1)	Viúvo (1)
	Separado (6)	Separado (2)	Separado (3)
	Vive com parceiro (9)	Vive com parceiro (2)	Vive com parceiro (9)

\*No quesito renda familiar, apenas um indivíduo portador do HTLV-2 não respondeu a pergunta; N= número amostral.

A mediana da carga proviral dos indivíduos portadores de infecção assintomática foi de 1,53 cópias de DNA por mm<sup>3</sup>. Note-se que estes valores estão logados e somados ao valor numérico “um” (Anexo 4).

Foram realizados quatro testes do Qui-quadrado ( $\chi^2$ ) para cada uma das questões presentes nas fichas A e B: (1) comparação entre portadores do HTLV-1 e do HTLV-2; (2) comparação entre portadores do HTLV-1 e indivíduos negativos; (3) comparação entre portadores do HTLV-2 e indivíduos negativos; (4) comparação entre indivíduos positivos e negativos.

### 3.1 FICHA A

A análise dos dados referentes à ficha A revelou que das onze questões que puderam ser analisadas, quatro delas exibiam resultados, estatisticamente, significativos.

#### 3.1.1 Recebeu Transfusão Sangüínea?

A questão relativa à transfusão sangüínea oferecia duas alternativas como resposta: sim ou não. Observou-se que quando comparado, separadamente, portadores de um dos tipos do HTLV (1 ou 2) com indivíduos negativos para infecção, tanto para HTLV-1 ( $p=0,01$ ) quanto para HTLV-2 ( $p=0,02$ ), os dados foram estatisticamente significativos. Assim como, quando comparados indiscriminadamente, indivíduos positivos e negativos ( $p=0,0003$ ).

É importante relatar que dentre os portadores da infecção pelos HTLV, que referiram ter recebido transfusão ( $n=23$ ), dez informaram ter recebido transfusão antes do ano de 1993, sendo todos portadores do HTLV-1. Todos os portadores do HTLV-2 ( $n=5$ ) que referiram transfusão dataram a mesma após o ano de 1993.

#### 3.1.2 Quem Amamentou?

A questão relacionada à “quem” havia amamentado o entrevistado oferecia três respostas: mãe ou ama de leite ou; no caso de indivíduos que marcassem as duas respostas, mãe e ama de leite. Quando comparados, separadamente, os tipos do HTLV infectante (1 ou 2) em relação aos indivíduos negativos, os dados relativos aos portadores do HTLV-1 exibiram alguma significância, em se tratando de portadores

que referiram ser amamentados, somente, pela ama de leite ( $p=0,04$ ). De tal maneira, que quando comparados indiscriminadamente, indivíduos positivos e negativos em relação ao tipo de amamentação, aquela realizada, exclusivamente, pela ama de leite exibiu resultado significativo ( $p=0,006$ ).

### **3.1.3 Foi Submetido à Cirurgia?**

Quando questionados a respeito da realização de cirurgia, os indivíduos participantes do estudo tinham duas alternativas como resposta: sim ou não. Na comparação entre portadores de um dos tipos do HTLV (1 ou 2) e indivíduos negativos, ambos exibiram significância estatística ( $p=0,03$  para HTLV-1 e  $p=0,04$  para HTLV-2). Assim como, quando da comparação entre indivíduos portadores do HTLV com indivíduos negativos ( $p=0,01$ ).

### **3.1.4 Uso Compartilhado de Lâmina e/ou Barbeador?**

Na questão sobre o uso compartilhado de lâmina e/ou barbeador, havia duas alternativas como resposta: sim ou não. Observou-se que, quando comparado, separadamente, portadores de um dos tipos do HTLV (1 ou 2) com indivíduos negativos para infecção, somente entre os portadores do HTLV-1 notava-se um resultado estatisticamente significativo ( $p=0,02$ ). Assim como, quando comparados indiscriminadamente, indivíduos positivos e negativos ( $p=0,02$ ).

### 3.2 FICHA B

A análise dos dados referentes à ficha B revelou que das quinze questões que puderam ser analisadas, apenas uma exibiu resultado, estatisticamente, significativo.

#### 3.2.1 Faz Uso de Preservativo nas Relações Sexuais?

Quando questionados sobre uso de preservativo durante as relações sexuais, os indivíduos participantes do estudo tinham três alternativas como resposta: nunca, sempre, algumas vezes. Comparando, separadamente, portadores de um dos tipos do HTLV (1 ou 2) com indivíduos negativos para infecção, tanto para HTLV-1 ( $p=0,001$ ) quanto para HTLV-2 ( $p=0,002$ ), os resultados foram estatisticamente significativos, para aqueles indivíduos que nunca usaram preservativo. Assim como, quando comparados indiscriminadamente, indivíduos positivos e negativos ( $p=0,0003$ ).

### 3.3 ANÁLISE DE REGRESSÃO LOGÍSTICA

Para execução desta análise, por motivos de parâmetros estatísticos, somente setenta e quatro amostras ( $n=74$ ) puderam ser utilizadas. Foram realizados testes de regressão logística simples (Tabela 4) e de regressão logística múltipla (Tabela 5) para observação da possível interação entre os fatores de risco, que foram considerados estatisticamente significativos.

Além disto, realizou-se uma regressão logística múltipla entre dois fatores, que possivelmente, quando associados poderiam colaborar com a transmissão dos HTLV (Tabela 6 e 7).

Tabela 4: Análise de regressão logística simples no estudo das variáveis estatisticamente significativas na transmissão dos HTLV.

Variável	N	HTLV Positivo (N)	OR	95% IC	P
Sexo					
Masculino	53	25	1,82	0,648-5,112	0,25
Feminino	21	13			
Transfusão					
Sim	10	8	4,53	0,892-23,032	0,06
Não	64	30			
Cirurgia					
Sim	32	20	2,22	0,867-5,695	0,09
Não	42	18			
Lâmina/ Barbeador					
Sim	21	16	4,50	1,437-14,144	0,01
Não	53	22			
Preservativo					
Sempre	58	25	0,17	0,045-0,680	0,01
Nunca	16	13			

N: número amostral; OR: *odds ratio*.

Tabela 5: Análise de regressão logística múltipla no estudo das variáveis estatisticamente significativas na transmissão dos HTLV.

Variável	N	HTLV Positivo (N)	OR	95% IC	p
<b>Sexo</b>					
Masculino	53	25	1,03	0,266-4,001	0,96
Feminino	21	13			
<b>Transfusão</b>					
Sim	10	8	4,15	0,723-23,886	0,11
Não	64	30			
<b>Cirurgia</b>					
Sim	32	20	1,69	0,504-5,679	0,39
Não	42	18			
<b>Lâmina/ Barbeador</b>					
Sim	21	16	3,68	1,079-12,559	0,03
Não	53	22			
<b>Preservativo</b>					
Sempre	58	25	0,24	0,058-1,081	0,06
Nunca	16	13			

N: número amostral; OR: *odds ratio*.

Tabela 6: Análise de regressão logística múltipla no estudo das variáveis que quando pareadas poderiam favorecer a transmissão dos HTLV.

Variável	N	HTLV Positivo (N)	OR	95% IC	p
<b>Sexo</b>					
Masculino	53	25	1,33	0,439-4,061	0,61
Feminino	21	13			
<b>Preservativo</b>					
Sempre	58	25	0,18	0,047-0,750	0,01
Nunca	16	13			

N: número amostral; OR: *odds ratio*.

Tabela 7: Análise de regressão logística múltipla no estudo das variáveis que quando pareadas poderiam favorecer a transmissão dos HTLV.

Variável	N	HTLV Positivo (N)	OR	95% IC	p
<b>Transfusão</b>					
Sim	10	8	4,10	0,792-21,272	0,09
Não	64	30			
<b>Cirurgia</b>					
Sim	32	20	2,04	0,780-5,365	0,14
Não	42	18			

N: número amostral; OR: *odds ratio*.

### 3.4 DADOS NÃO SIGNIFICATIVOS

Não foram observados resultados estatisticamente significativos para as seguintes questões: “Foi amamentado?; Tatuagem?; Tatuagem segura?; Profissional de saúde: acidente com perfuro-cortante durante procedimento?; Tratamento dentário invasivo?; Uso de material de manicure e pedicure?; Cabeleireiro: uso de lâminas?; já ouviu falar em DST?; Sabe como evitar?; Qual das opções usaria para prevenir uma DST?; Teve diagnóstico de alguma DST?; Qual DST?; Fez tratamento?; Já usou drogas?; Que tipo de droga?; De que forma?; Já praticou sexo?; Tem vida sexual ativa?; Qual sua prática sexual?; Já praticou sexo com usuário de drogas?; Qual a preferência sexual?; Faz sexo com mais de um parceiro?; Quantos parceiros nos últimos cinco anos?; Possui parceiro estável?; Parceiro doador de sangue?” ( $p>0,05$ ). Assim como, não se observou significância estatística na análise da carga proviral, em relação ao sexo e idade dos portadores dos HTLV ( $p>0,05$ , Anexo 4).

#### 4. DISCUSSÃO

No ano de 2004 foi realizada por solicitação do Programa Nacional de Doação Voluntária de Sangue (PNDVS) e executada pelo Programa de Estatística Aplicada (PRESTAP), do Instituto de Matemática e Estatística (IME), da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), uma pesquisa cujo objetivo era traçar o perfil de sangue do doador brasileiro (Perfil do Doador de Sangue Brasileiro).

Como resultados, na região Norte, correspondendo às cidades de Belém e Manaus, foram entrevistados 202 indivíduos. Sendo que dentre estes, 138 eram da cidade de Belém do Pará. Cento e dois indivíduos entrevistados pertenciam ao sexo masculino (73,91%), enquanto trinta e seis ao sexo feminino (26,09%) (Perfil do Doador de Sangue Brasileiro).

Apesar do estudo acima citado ser uma análise da população de doadores de sangue em geral, é notável a influência do sexo masculino neste processo. Como avaliado por Colin *et al.* (2003), que observou a predominância de homens como candidatos à doação de sangue; estes, correspondendo a 79,4% da amostra estudada. Tal qual observado em nosso estudo, onde foi predominante a presença de candidatos do sexo masculino (62%), contra 38% do sexo feminino. A diferença observada, com um percentual inferior de indivíduos do sexo masculino no presente estudo, se comparado com os estudos citados, pode ser reflexo das campanhas realizadas pela Fundação HEMOPA, de estímulo à doação feminina.

A faixa etária predominante no estudo citado foi de 30 a 39 anos (31,88%). Em nosso estudo a mediana da idade foi de trinta e nove anos (Primeiro Quartil, 25%= 29; Segundo Quartil, 75%= 49), sendo a faixa etária predominante dos indivíduos inaptos por HTLV, entre 37 e 50 anos (34%).

Utilizando as faixas etárias do estudo realizado em 2004 pela ANVISA e, distribuindo somente os indivíduos positivos para infecção por um dos tipos do HTLV (1 ou 2) observou-se que existe uma menor frequência de infectados com idade entre 25 e 37 anos (48%), sendo estes indivíduos considerados como mais aptos para o processo de doação sanguínea. Entretanto, indivíduos com mais de 50 anos estão menos aptos à doação, visto exibirem uma maior prevalência da infecção, teoricamente, influenciada pela via de transmissão sexual. Isto já havia sido observado em outro estudo desenvolvido por nosso grupo, no ano de 2004 (Tamegão-Lopes, 2004).

Comparativamente, os dados de estado civil e escolaridade dos inaptos por HTLV são correlatos aos da população de doadores em geral. Assim como estes, os inaptos são na maioria solteiros (38%), com escolaridade em nível de ensino médio completo (51%) e, a grande maioria refere desempenhar algum tipo de atividade profissional ou escolar (97%).

Pudemos sugerir uma possível ocorrência de transmissão do HTLV-2 através de transfusão sanguínea ( $p=0,02$ ). Entretanto, devemos observar que esta teórica transmissão se deu após a obrigatoriedade, pelo Ministério da Saúde, da triagem sorológica de doadores de sangue, o que pode implicar em uma baixa sensibilidade e especificidade destes testes em detectar indivíduos infectados pelo HTLV-2.

De acordo com Carrazone *et al.* (2004) “existe, mesmo após anos de realização da transfusão, a possibilidade de rastreamento, caso haja o aparecimento de doença infecto-contagiosa no receptor imputada ao recebimento de sangue. Porém, não se pode afirmar o *status* sorológico do receptor no momento da necessidade transfusional. De forma que, somente com a realização de testes específicos nos

receptores, antes da transfusão, seria possível assumir a correlação entre uma transfusão e a contaminação”.

Um estudo de Busch *et al.* (2000b) sobre testes sorológicos referiu que resultados falso-negativos podem ser atribuídos à fraca reatividade nos ensaios imunoenzimáticos, em indivíduos infectados por HTLV-2. Dentre as causas de sorologia indeterminada para HTLV são citadas: cepas divergentes do vírus linfotrópico, outros HTLV/STLV, outras retrovíroses e, outras condições biológicas (Catalan-Soares *et al.*, 2001). Deve-se ainda considerar, que os testes de triagem sorológica não apresentam 100% de especificidade e sensibilidade, aliado ao fato da não identificação da infecção de curso assintomático durante a triagem clínica, corre-se o risco de transmissão na fase de janela imunológica.

A soroprevalência do HTLV-2 em áreas urbanas era tida como, comumente baixa, exceto em grupos com comportamento específico para a transmissão deste vírus (Egan *et al.*, 1999; Goedert *et al.*, 2001). Porém, entre populações Ameríndias da América do Sul a infecção era tida como endêmica (Switzer *et al.*, 1995; Biggar *et al.*, 1996; Ishak *et al.*, 2003), sendo que a análise filogenética do HTLV-2 demonstrou a infecção pelo subtipo HTLV-2c, o qual tem se disseminado para população não indígena do Norte do Brasil (Vallinoto *et al.*, 2002; Ishak *et al.*, 2003). Como descrito, por Ishak *et al.* (2001), a distribuição geográfica do HTLV-2 na região Amazônica estava em processo epidemiológico corrente de disseminação para áreas urbanas.

Além dos fatos acima citados, deve-se levar em consideração a omissão de dados por parte dos candidatos, no momento da triagem clínico-epidemiológica. Segundo a Resolução de Diretoria Colegiada nº 153, de 14 de junho de 2004,

candidatos a doação que tenham recebido transfusão de sangue, de componentes sangüíneos ou de hemoderivados nos últimos 12 meses, devem ser excluídos da doação. Em nosso estudo, sete doadores inaptos por HTLV referiram ter recebido transfusão entre os anos de 2000 e 2004.

As infecções maternas, antes ou durante a gestação podem representar risco para a criança (Kashiwagi *et al.*, 2004). Uma das possíveis condições maternas infecciosas que contra-indicam o aleitamento materno, é: “(...) b) Vírus linfotrópico humano de células T (HTLV-1 e HTLV-2) – o risco de transmissão vertical pela amamentação é variável, sendo mais importante para o HTLV-1. Há referências que apontam para um risco de 13% a 22%” (Brasil – Manual normativo para profissionais de saúde de maternidades).

Sabe-se que uma das principais vias de transmissão vertical do HTLV-1 é o aleitamento materno (Komuro *et al.*, 1983; Hino *et al.*, 1997; Carles *et al.*, 2004). Além desta, são consideradas, também: a via transplacentária ou hematogênica, por ascensão de microorganismos da vagina e a possibilidade de contaminação do feto, quando realizado parto normal (Bittencourt *et al.*, 2002).

Como observado em nosso estudo, a fonte de aleitamento que, teoricamente, contribuiu para a transmissão do HTLV-1 foi o aleitamento realizado pela ama de leite. Entretanto, pouco se pode afirmar a respeito desta condição, visto ser desconhecida o *status* infeccioso destas mulheres. Para tal entendimento, seria necessária uma avaliação de transmissão intrafamiliar, descartando outros possíveis meios de contaminação.

A pesquisa da infecção materna, no pré-natal, deve ser realizada em todas as gestações. Dentre os parâmetros estabelecidos pelos Estados e municípios, por meio

das unidades integrantes de seu sistema de saúde (SUS), é garantida atenção pré-natal e puerperal a toda mulher, de acordo com o estabelecido a seguir: “(...) Nos casos em que a amamentação estiver contra-indicada – portadoras de HIV/HTLV –, orientar a mulher quanto à inibição da lactação (mecânica e/ou química) e para a aquisição da fórmula infantil” (Brasil – Pré-Natal e Puerpério: Atenção Qualificada e Humanizada).

O pré-natal continua sendo um divisor de águas entre o diagnóstico e o tratamento da infecção materna, e a redução dos riscos de transmissão à criança. Maior atenção e medidas educativas as gestantes poderiam ser adotadas com o objetivo de reduzir os riscos, poupando recursos e garantindo qualidade à saúde materno-infantil (Olbrich-Neto *et al.*, 2004). Além disto, deveria haver o estímulo à amamentação responsável, por mulheres portadoras dos HTLV, visto que a amamentação cruzada pôde explicar a ocorrência de crianças infectadas entre índios Kayapó (Black *et al.*, 1994; Ishak *et al.*, 2001). Na área urbana, não descartando a hipótese de amamentação cruzada, deve-se dar atenção ao controle realizado nos bancos de leite (Vinagre *et al.*, 2001; Brasil - Recomendações Técnicas para o Funcionamento de Bancos de Leite Humano).

A utilização de envoltórios sobre o órgão genital masculino, datada de séculos atrás, tinha as mais diversas finalidades; de proteção contra doenças a amuletos de fertilidade e medida de pudor (Himes *et al.*, 1963). No século XVII houve quem referisse o *condom* (do latim *condus*, que significa receptáculo), como: “uma couraça contra o prazer e uma teia de aranha contra o perigo” (Kranz, 1990). É entendido que a finalidade inicial do *condom* era de proteção contra doenças sexualmente transmissíveis (DST).

Com a mudança no comportamento sexual causado pela revolução sexual, somados ao uso de outros métodos contraceptivos e tratamentos terapêuticos eficazes contra DST, o uso do *condom* declinou. Os humanos passaram a manter relações sexuais sem a preocupação da reprodução. Isto até o surgimento da AIDS, nos anos 80 (Gir, Duarte & Carvalho, 1996).

No presente estudo pudemos sugerir uma possível transmissão do HTLV-1 e do HTLV-2 entre aqueles indivíduos, que referiram nunca utilizar preservativos durante as relações sexuais ( $p=0,001$  e  $p=0,002$ , respectivamente). É importante ressaltar que dentre estes, 66% são do sexo feminino e, deste universo, 63% das mulheres são casadas ou vivem com o parceiro; a média de idade é de 53 anos. Não foi avaliado neste estudo o “por que” da não utilização do preservativo.

Devemos observar, também, a existência de uma maior tendência da infecção em indivíduos do sexo feminino ( $p=0,007$ ; Tabela 1); o que pode sugerir que estes sejam mais suscetíveis à infecção pelos HTLV, em função de uma possível transmissão sexual mais eficiente do homem para mulher, como hipotetizado por outros autores (Kajiyama *et al.*, 1986; Kaplan *et al.*, 1996; Dourado *et al.*, 1999; Catalan-Soares *et al.*, 2004; Moriuchi & Moriuchi, 2004). Em função desta possibilidade, deve ser avaliado o real valor do estímulo à doação feminina na quinta década de idade, visto que esta promoção pode estar contribuindo com um aumento no descarte de bolsa de sangue em função da inaptidão pelos HTLV.

Por se tratar de um fator cultural, sabe-se que a “imagem pública do preservativo”, está associada a comportamentos sexuais percebidos como promíscuos, irregulares ou desviantes. Já as razões alegadas para o não uso aparecem como “ter confiança no parceiro”; “ter parceiro fixo”; “não se sentir à vontade para usá-la”; “não

sentir vontade de usá-la” (trata-se de um determinante que prejudica o prazer sexual); “estar usando outro método anticoncepcional”; “esquecer de comprá-la ou não tê-la no momento em que ocorre a relação” (Marinho, 2000).

Quando a questão envolve relações conjugais, no que concerne o estabelecimento de confiança na relação amorosa fixa e compromissada, no modelo monogâmico, onde a fidelidade dos cônjuges é exigida e a multiplicidade de parceiros é condenada; o preservativo ganha um significado marginal, que ultrapassa o valor preventivo (Vilela, 1997; Marinho, 2000; Silva, 2002; Hill *et al.*, 2004).

Um estudo citado por Schiavo (1997) com homens na faixa etária entre 18 e 30 anos demonstrou que 75% dos entrevistados tinham mantido relações sexuais nos 30 dias anteriores a pesquisa, mas somente, 29,8% relataram o uso de preservativo. Apesar da capacidade preventiva reconhecida, não há uma correspondência direta entre reconhecimento e a prática efetiva de seu uso, tido como infreqüente, assistemático, não atingindo cifras desejáveis, como alternativa preventiva das DST. “É sugerida uma relação linear entre a freqüência do uso de preservativos e a redução do risco de transmissão” (Sobre a eficácia da camisinha).

Outro estudo, que contou com a participação de 360 indivíduos do sexo masculino, em união legal ou consensual, revelou que em relação à perspectiva masculina de anticoncepção e aborto, assim como do uso de métodos anticoncepcionais, somente 14% destes utilizavam o preservativo como método contraceptivo (Duarte *et al.*, 2003; Ali *et al.*, 2004). Schor *et al.* (2000) mostrou que dentre mulheres em idade reprodutiva, apenas 5,2% utilizavam o preservativo, justificando a esterilização como método contraceptivo mais seguro.

De tal maneira, que a associação de fatores sócio-culturais (lembrando um fator importante, aqui não discutido; a religião) (Hill *et al.*, 2004), a métodos de contracepção mais acessíveis e difundidos e, em especial, a pílula do dia seguinte (Hardy *et al.*, 2001; Figueiredo, 2005; Soon *et al.*, 2005), a funcionalidade do preservativo como uma barreira frente as DST, aparentemente, tem sido colocada em segundo plano (Fernandes *et al.*, 2000; Guerriero *et al.*, 2002).

Segundo o *site* do Programa Nacional, do Ministério da Saúde, DST/AIDS, uma das dúvidas mais freqüentes em relação à transmissão do HIV é quanto ao uso de aparelhos de barbear, alicates e *piercings*. Para tal pergunta, lê-se a seguinte resposta: “(...) a maioria dos aparelhos perfuro-cortantes fabricados, são feitos com materiais descartáveis, que não podem ser usados mais de uma vez. O risco de contaminação no contato do sangue com a pele e mucosa oral é menor do que a exposição percutânea, porque há maior quantidade de células-alvo suscetíveis à infecção pelo HIV na corrente sangüínea. Além disso, na pele e na mucosa oral existem barreiras imunológicas e não-imunológicas que conferem um determinado grau de proteção (...)” (Formas de contágio. Assim pega/Assim não pega).

No ano de 2003, em *Sydney*, foram feitas investigações em relação a uma possível transmissão do HIV entre duas irmãs – uma delas contaminada sexualmente, tendo a outra se descoberto infectada ao doar sangue. Por apresentarem um subtipo raro na Austrália, as investigações levaram ao compartilhamento ocasional da mesma lâmina de barbear, o que pode ter ocasionado à transmissão (Uso de lâmina teria transmitido o HIV).

Apesar de termos encontrado resultado sugestivo da participação do HTLV-1 ( $p=0,02$ ) nesta via, pouco se pode inferir, por não dispormos de dados que

possam justificar uma possível transmissão intradomiciliar do HTLV-1, pelo uso de lâminas e barbeadores compartilhados; além de que poucos são os estudos relativos a este assunto na literatura científica.

Contudo, um estudo envolvendo doadores de sangue inaptos, da Fundação HEMOPA, pôde revelar que entre portadores de HCV o ato de compartilhar lâminas e barbeadores é um fator de risco de extrema significância para a transmissão deste vírus, nesta população (Oliveira-Filho *et al.*, 2005).

Candidatos ao processo de doação sangüínea que foram submetidos a cirurgias de grande porte (como por exemplo: colectomia, cirurgia de politrauma, esplenectomia pós-trauma, retirada de nódulo mamário, tireoidectomia, histerectomia) devem ser rejeitados por um período de 6 meses a 1 ano; em caso de cirurgia de pequeno porte (como por exemplo: apendicectomia, hernioplastia, ressecção de varizes), a rejeição é de 3 meses (Resolução de Diretoria Colegiada n° 153, 2004).

Em nosso estudo, treze indivíduos referiram a realização de algum tipo de intervenção cirúrgica depois do ano de 2000, sendo quatro positivos para infecção pelo HTLV-1 e um pelo HTLV-2. De forma, que não podemos descartar a possível omissão destes dados por parte dos candidatos no momento da seleção clínico-epidemiológica, tendendo a exclusão por inaptidão, posteriormente.

Era esperado que houvesse alguma associação entre o recebimento de transfusão sangüínea e a realização de cirurgia, porém, isto não foi evidenciado nos testes estatísticos realizados (Tabelas 4 e 7). Dentre os indivíduos que sofreram as duas intervenções, a grande maioria recebeu transfusão antes de 1993 e são indivíduos com histórico de mais de uma transfusão.

A análise da carga proviral em relação ao sexo e idade dos indivíduos infectados, neste estudo, não revelou dados estatisticamente significativos. Os estudos descritos na literatura sobre carga proviral dos HTLV, em sua maioria, são relativos a influência que diversos fatores, juntamente com a carga proviral, exercem na manifestação de doenças associadas ao HTLV-1 (Nagai *et al.*, 1998; Montanheiro *et al.*, 2005; Yakova *et al.*, 2005). Dentre estes fatores, a resposta imune é um dos mais explorados; da análise do perfil genético do hospedeiro ao papel de células e proteínas implicadas na patogênese do HTLV-1 (Jeffery *et al.*, 1999; 2000; Yamano *et al.*, 2002; Goon *et al.*, 2003; Kubota *et al.*, 2003; Santos *et al.*, 2004; Vine *et al.*, 2004; Asquith *et al.*, 2005; Pontes *et al.*, 2005). Entretanto, estes estudos utilizam portadores assintomáticos dos HTLV, somente, como referência para comparações entre grupos distintos. Porém apesar disto, não é evidenciada a influência dos fatores idade e sexo, na carga proviral, entre portadores assintomáticos, assim como o observado em nosso estudo.

De forma, que para obter-se uma maior compreensão de todo o exposto nesta discussão, sugerimos: o cumprimento rigoroso dos critérios de exclusão dos candidatos ao processo de doação sanguínea; a conscientização dos candidatos à doação da necessidade de veracidade durante todo o processo de seleção; a implementação do voto de auto-exclusão, visto que este pode colaborar com eliminação de possíveis candidatos omissos durante a seleção clínico-epidemiológica; a observação no momento da triagem clínico-epidemiológica, da possibilidade de indivíduos que referem comportamentos de risco encontrarem-se em período de janela imunológica, sendo a média deste de 51 dias (36 a 72) para HTLV-1, observando que o mesmo é desconhecido para HTLV-2; a avaliação criteriosa dos testes de triagem sorológica,

quanto à sensibilidade e especificidade para ambos os tipos dos HTLV; a realização em indivíduos que necessitem de transfusão sanguínea, prévia, de testes de sorologia, para investigação de contaminação pré-transfusional; a verificação de qual subtipo do HTLV-2 seria o responsável por esta transmissão, através de métodos de Biologia Molecular.

## 4 CONCLUSÕES

- O cumprimento rigoroso dos critérios de exclusão, junto a conscientização dos candidatos à doação de sangue, sobre este processo é de extrema importância;

- Sugere-se que o HTLV-2 esteja sendo transmitido através de transfusão sanguínea, mesmo após a obrigatoriedade de triagem para HTLV em doadores de sangue, imposta pelo Ministério da Saúde, no ano de 1993;

- A amamentação cruzada, realizada por ama de leite, como observado em nosso estudo, pode contribuir com a transmissão do HTLV-1, entre candidatos a doação de sangue, inaptos por HTLV;

- Entre doadores inaptos por HTLV, aqueles do sexo feminino estão mais propensos à infecção;

- As campanhas de incentivo à doação feminina devem ser reavaliadas em relação a candidatas que compreendem a quinta década de idade;

- A realização de cirurgia e o uso compartilhado de lâmina e barbeador, apesar dos poucos estudos relacionados com estas vias na transmissão dos HTLV estão associados à infecção nesta população alvo;

- A utilização de preservativo durante as relações sexuais mostrou-se de extrema importância. Como pudemos observar aqueles indivíduos que não fizeram uso do preservativo, como método preventivo as DST, estão frequentemente mais expostos à infecção pelo HTLV;

- A carga proviral, em portadores assintomáticos dos HTLV, não sofre influência dos fatores sexo e idade;

- A utilização do voto de auto-exclusão pode auxiliar no processo de seleção de doadores; associada à conscientização dos mesmos frente aos comportamentos de risco, que podem favorecer a transmissão de doenças pelo sangue;

- Devemos concluir que apesar da utilização de medidas cautelares e da capacitação de profissionais no processo de seleção dos candidatos a doação de sangue, existem vieses, dentre as diversas etapas do processo que impossibilitam um processo isento de falhas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABBOTT, M., POIESZ, J., KWOK, B., BYRNE, B., EHRLICH, G. A comparison of methods for detection and quantification of the polymerase chain reaction. **Journal of Infectious Diseases**, **158**: 1158-1159, 1988.
- ALBEITSKREIS BLUT. Human T-cell Lymphotropic Virus Type 1 and 2 (HTLV-I/II). Untergruppe (Bewertung Blutassoziierter Krankheitserreger). **Infusionsther Transfusionmed**, **26**: 321-326, 1999.
- ALI, M.M., CLELAND, J., & SHAH, I.H. Condom use within marriage: a neglected HIV infection. **Bulletin of the World Health Organization**, **82 (3)**: 180-186, 2004.
- ANDERSSON, S., THORSTENSSON, R., GODOY RAMIREZ, K., *et al.* Comparative evaluation of 14 immunoassays for the detection of antibodies to the human T-lymphotropic virus types I and II using panels of sera from Sweden and West Africa. **Transfusion**, **39**: 845-851, 1999.
- ANDO, Y., *et al.* Transmission of Adult T-cell leukemia retrovirus (HTLV-I) from mother to child. **Japanese Journal of Cancer Research**, **78**: 322-324, 1987.
- ANDRADE-SERPA, M.J., ARAÚJO, A.Q., TAFFAREL, M. *et al.* Detection and isolation of human T-cell leukemia/lymphoma virus type I (HTLV-I) from cultured lymphocytes of a Brazilian TPS/HAM patient. **Brazilian Journal of Biology Research**, **28 (1)**: 165-171, 1995.
- ASQUITH, B. MOSLEY, A.J., HEAPS, A., TANAKA, Y., TAYLOR, G.P., McLEAN, A.R., and BANGHAM, C.R.M. Quantification of the virus-host interaction in human T lymphotropic virus I infection. **Retrovirology** **2:75**, 2005.

- AYRES, M., AYRES Jr., M., AYRES, D.L., dos SANTOS, A. de A.S. Bioestat 3.0: aplicações estatísticas nas áreas das ciências biológicas e médicas. Belém, Sociedade Civil Mamirauá, 290p, 2003.
- BERTNESS, V., KRISCH, I., HOLLIS, G., JOHNSON, B., BUNN, P.A. Jr. T-cell receptor gene rearrangements as clinical markers of human T-cell lymphomas. **New England Journal of Medicine**, **313**: 534-538, 1985.
- BIGGAR, R.J., TAYLOR, M.E., NEEL, J.V., HJELLE, B., LEVINE, P.H., BLACK, F.L., SHAW, G.M., SHARP, P.M., and HAHN, B.H. Genetic Variants of Human T-Lymphotropic Virus Type II in American Indian Groups. **Virology**, **216**: 165-173, 1996.
- BITTENCOURT, A.L., SABINO, E.C., COSTA, M.C., PEDROSO, C., & MOREIRA, L. No Evidence of Vertical Transmission of HTLV-I In Bottle-Fed Children. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, **44 (2)**: 63-65, 2002.
- BLACK, F.L., BIGGAR, R.J., NELL, J.V., MALONEY, E.M., WATERS, D.J. Endemic transmission of HTLV type II among Kayapo indians of Brazil. **AIDS Research And Human Retroviruses** **10**: 1165-1171, 1994.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Normas e Manuais Técnicos, N117. **Recomendações Técnicas para o Funcionamento de Bancos de Leite Humano**. 4º. Ed, reimpressão junho de 2001.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde, Programa DST e AIDS. **Guia do Manejo Clínico do HTLV**. Brasília, 52 p., 2003.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Manual Técnico para Investigação da Transmissão de Doenças pelo Sangue**. Brasília, 108 p., 2004.

- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Área Técnica de Saúde da Mulher. **Pré-Natal e Puerpério: Atenção Qualificada e Humanizada - Manual Técnico**. Brasília: Ministério da Saúde, 158 p., 2005.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. **Manual normativo para profissionais de saúde de maternidades – referência para mulheres que não podem amamentar**. Brasília: Ministério da Saúde, 32 p., 2005.
- BRITTENHAM, G.M., KLEIN, H.G., KUSHNER, J.P. & AJIOKA, R.S. Preserving the National Blood Supply. **American Society of Hematology. Hematology: 422-432**, 2001.
- BRODINE, S.K., OLDFIELD, E.C. III, CORWIN, A.L. *et al.* HTLV-I among U.S.marines stationed in a hyperendemic area: evidence for female-to-male sexual transmission. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome and Human Retrovirology, 5**: 158-162, 1992.
- BURKE, D.S. Recombination in HIV: An important evolutionary strategy. **Emergent Infectious Diseases, 3**: 253-258, 1997.
- BUSCH, M.P., STRAMER, S.L., KLEINMAN, S.H. Evolving applications of nucleic acid amplification assays for prevention of viral transmission by blood components and derivatives. **In: Garratty G, ed. Applications of molecular biology to blood transfusion medicine. Bethesda: American Association of Blood Banks**, 123-176, 1997.
- BUSCH, M.P., SWITZER, W.M., MURPHY, E.L., *et al.* Absence of evidence of infection with divergent primate T-lymphotropic viruses in United States blood

- donors who have seroindeterminate HTLV test results. **Transfusion**, **40**: 443-449, 2000a.
- BUSCH, M.P., WATANABE, K.K., SMITH, J.W., HERMANSEN, S.W., THOMSON, R.A. False-negative testing errors in routine viral marker screening of blood donors. **Transfusion**, **40**: 585-589, 2000b.
- CALLATINI, S., CHEVALIER, S.A., DUPREZ, R., BASSOT, S., FROMENT, A., MAHIEUX, R. and GESSAIN, A. Discovery of a new human T-cell lymphotropic virus (HTLV-3) in Central Africa. **Retrovirology**, **2**: 30, 2005.
- CANN, A.J., CHEN, S.Y. Human T-cell leukemia virus type I and II. In: FIELDS, B.N., KNIPE, D.M., HOWLEY, P.M. *et al.* **In: Fields Virology**, 3<sup>rd</sup> Ed., **Philadelphia**: Lippincott – Raven Publishers, 1849-1880, 1996.
- CARLES, G., TORTEVOYE, P., TUPPIN, P., URETA-VIDAL, A., PENEAU, C., GUIDIN, W.E., GESSAIN, A. Infection par le retrovirus HTLV-1 et grossesse. **Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction**, **33** (1): 14-20, 2004.
- CARNEIRO-PROIETTI, A.B.F., CATALAN-SOARES, B. PROIETTI, F.A., GIPH (Interdisciplinary HTLV-I/II Research Group). Human T Cell Lymphotropic Viruses (HTLV-I/II) in South America: Should It Be a Public Health Concern? **Journal of Biomedical Science**, **9**: 587-595, 2002.
- CARRAZONE, C.F.V., BRITO, A.M. de, GOMES, Y.M. Importância da avaliação sorológica pré-transfusional em receptores de sangue. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, **26** (2): 93-98, 2004.
- CASSEB, J., CATERINO-DE-ARAÚJO, A., HONG, M.A., SALOMÃO, S., GALLO, D., HENDRY, R.M., DUARTE, A.J.S. Prevalence of HTLV-I and HTLV-II

- infections among HIV-1 infected asymptomatic individuals in São Paulo, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, **39**: 134-138, 1989.
- CATALAN-SORAES, B., PROIETTI, F.A., CARNEIRO-PROIETTI, A.B.de F. Os Vírus Linfotrópicos de Células T Humanos (HTLV) na última década (1990-2000) Aspectos Epidemiológicos. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, **4 (2)**: 81-95, 2001.
- CATALAN-SORAES, B., CARNEIRO-PROIETTI, A.B.de F., PROIETTI, F.A. Vírus-T linfotrófico humano em familiares de candidatos a doação de sangue soropositivos: disseminação silenciosa. **Revista Panamericana de Salud Pública/Pan American Journal of Public Health**, **16 (6)**: 387-394, 2004.
- CATALAN-SOARES, B., CARNEIRO-PROIETTI, A.B.de F., Heterogeneous geographic distribution of human T-cell lymphotropic viruses I and II (HTLVI/II): serological screening prevalence rates in blood donors from large urban areas in Brazil. **Caderno de Saúde Pública, Rio de Janeiro**, **21 (3)**: 926-931, 2005.
- CATOVSKY, D., GREAVES, M.F., ROSE, M., GALTON, D.A.G., GOOLDEN, A.W.G., McCLUSTER, D.R., WHITE, J.M., LAMPERT, I., BOURIKAS, G., BROWNELLE, A.I., BRIDGES, J.M., BLATTER, W.A., GALLO, R.C. Adult T-cell lymphoma/ leukemia in blacks from the West Indies. **Lancet**, **1**: 639-643, 1982.
- CIMARELLI, A., DUCLOS, C. A., GESSAIN, A., CASOLI, C., BERTAZZONI, U. Clonal expansion of human T-cell leukemia virus type II in patients with high proviral load. **Virology**, **223**: 362-364, 1996.

- COFFIN, J.M. Retroviridae: The Viruses and their replication In: **Fundamental Virology**. FIELDS, B. N., KNIPE, D. M., HOWLEY, P. M., CHANOCK, R. M., MELNICK, J. L., MONATH, T. P., ROIZMAN, B., STRAUS, S. E. (Eds.) Lippincott Raven, Philadelphia, 763-843, 1996a.
- COFFIN, J.M., Virology, FIELDS, B., KNIPE, D.M., HOWLEY, P.M., (Eds.). Lippincott raven, Philadelphia, PA. Ed 3, 1768-1848, 1996b.
- 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). **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 36 (6): 677-683, 2003.**
- CORAL, L.C., QUEIROZ, L.P., GRZESIUK, A.K. Paraparesia Espástica Tropical/ Mielopatia associada ao HTLV-I: relato de dois casos diagnosticados em Florianópolis, Santa Catarina. **Archives of Neuropsychiatry, 56: 120-122, 1998.**
- DAMESYN, M.A., GLYNN, S.A., SCHREIBER, G.B., OWNBY, H.E., BETHEL, J., FRIDEY, J., McMULLEN, Q., GARRATTY, G., BUSCH, M.P. Behavioral and Infectious disease risks in young blood donors: implications for recruitment. **Transfusion, 43: 1596-1603, 2003.**
- DEHÉE, A. *et al.* Quantitation of HTLV-I proviral load by a TaqMan real-time PCR assay. **Journal of Virological Methods, 102: 37-51, 2002.**
- DES JARLAIS, D.C., FRIEDMAN, P., HAGAN, H., FRIEDMAN, S.R. The protective effect of AIDS-related behavioral change among injection drug users: a cross-national study. **American Journal of Public Health, 86: 1780-1785, 1996.**

- DODD, R.Y., NOTARI, E.P., STRAMER, S.L. Current prevalence and incidence of infectious disease markers and estimated window-period risk in the American Red Cross blood donor population. **Transfusion**, **42**: 975-979, 2002.
- DOURADO, I., ANDRADE, T., CARPENTER, C.L., GALVÃO-CASTRO, B. Risk Factors for Human T Cell Lymphotropic Virus Type I among Injecting Drug Users in Northeast Brazil: Possibly Greater Efficiency of Male to Female Transmission. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, **94 (1)**: 13-18, 1999.
- DRAKE, A., FINKELSTEIN, S., SAPOLSKY, H. The American Blood Supply. **MIT Press: Cambridge MA**, 1982.
- DUARTE, G.A., ALVARENGA, A.T.de, OSIS, M.J.D., FAÚNDES, A., SOUSA, M.H. Participação masculina no uso de métodos contraceptivos. **Cadernos de Saúde Pública, Rio de Janeiro**, **19 (1)**: 207-216, 2003.
- EGAN, J.F., O'LEARY, B., LEWIS, M., MULCAHY, F., SHEENY, N., HASEGAWA, H., FITZPATRICK, F., O'CONNOR, J.J., O'RIONDAN, J., HALL, W.W. High rate of human T-lymphotropic virus type IIa infection in HIV type 1 infected intravenous drug abusers in Ireland. **AIDS Research and Human Retroviruses**, **15**: 699-705, 1999.
- ESTES, M.C., SEVALL, J.S. Multiplex PCR using real time PCR amplification for the rapid detection and quantitation of HTLV I or II. **Molecular and Cellular Probes**, **17**: 59-68, 2003.
- FERNANDES, A.M. dos S., ANTONIO, D. de G., BAHAMONDES, L.G., CUPERTINO, C.V. Conhecimento, atitudes e práticas de mulheres brasileiras atendidas pela rede básica de saúde com relação às doenças de transmissão

- sexual. **Caderno de Saúde Pública, Rio de Janeiro, 16 (sup. 1):** 103-112, 2000.
- FERREIRA, Jr O.C., PLANELLES, V., ROSENBLATT, J.D. Human T cell leukemia viruses: epidemiology, biology, and pathogenesis. **Blood Reviews, 11:** 91-104, 1997.
- FIGUEIREDO, R., NETO, J.A. Uso de contracepção de emergência e camisinha entre adolescentes e jovens. **Revista SOGIA-BR, ano 6, nº 2,** abril, maio, junho, 2005.
- FLEISCHER, C., KÜCHERER, C., MICHEL, P., WIESE, W., STAHL-HENNING, C., BODEMER, C., HUNSMANN, G., PAULI, G. Detection of rare cases of HTLV-I and HTLV-II infections and high numbers of HTLV-seroindeterminate results in Bavarian blood donors. **Infusionsther Transfusionsmed, 26:** 328-334, 1999.
- Formas de Contágio. Assim pega/Assim não pega.** Programa Nacional, do Ministério da Saúde, DST/AIDS. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/data/Pages/LUMIS81B68422ITEMIDA41BA2C83DE04E7990FC7C3561D0BEDEPTBRIE.htm>>. Acesso em: 16/02/2006.
- FRANCHINI G. Molecular mechanisms of human T-cell leukemia/lymphotropic virus type I infection. **Blood, 86:** 3619-3639, 1995.
- FRANCHINI, G., AMBINDER, R.F., MICHÈLE, B. Viral Disease in Hematology. **American Society of Hematology, 2000:** 409- 412.
- FUJISAWA, J., SEIKI, M., SATA, M., YOSHIDA, M. A transcriptional enhancer sequence of HTLV-I is responsible for trans-activation mediated by p40x-I of HTLV-I. **EMBO J, 5:** 713-718, 1986.

- GALVÃO-CASTRO, B., PROIETTI, F., RODRIGUES, L., FRANCO, F., SANTANA, A., LOURES, L. HTLV-I/II differential geographic distribution in Brazil. **Tenth International Conference on AIDS**, 1995.
- GUERRIERO, I., AYRES, J.R.C.M., and HEARST, N. Masculinidade e vulnerabilidade ao HIV de homens heterossexuais, São Paulo, SP. **Revista de Saúde Pública**, **36 (4)**: 50-60, 2002.
- GESSAIN, A., BARIN, F., VERNANT, J.C., *et al.* Antibodies to human T-cell lymphotropic virus type-I in patients with tropical spastic paraparesis. **Lancet**, **2**: 407-410, 1985.
- GINZINGER, D.G. Gene quantification using real-time quantitative PCR: An emerging technology hits the mainstream. **Experimental Hematology**, **30**: 503-512, 2002.
- GIR, E., DUARTE, G. & CARVALHO, M.J. Condom: Sexo e sexualidade. **Medicina, Ribeirão Preto**, **29**: 309-314, 1996.
- GIULIETTI, A., OVERBERGH, L., VLACKX, D., DECALLONNE, B., BOUILLON, R., and MATHIEU, C. An Overview of Real-Time Quantitative PCR: Applications to Quantify Cytokine Gene Expression. **Methods**, **25**: 386-401, 2001.
- GOEDERT, J.J., FUNG, M.W., FELTON, S., BATTJES, R.J., and ENGLES, E.A. Cause-specific mortality associated with HIV and HTLV-II infections in drug users in the USA. **AIDS**, **15**: 1295-1302, 2001.
- GOON, P.K.C., IAGAKURA, T., HANON, E., MOSLEY, A.J., BARFIELD, A., BARNARD, A., KAFTANTZI, L., TANAKA, Y., TAYLOR, G.P., WEBER, J.N. and BANGHAM, C.R.M. Human T Cell Lymphotropic Virus Type I (HTLV-I)-Specific CD4<sub>+</sub> T Cells: Immunodominance Hierarchy and

- Preferential Infection with HTLV-I. **The Journal of Immunology**, **172**: 1735–1743, 2004.
- HALL, W.W., TAKAHASHI, H., LIU, C., KAPLAN, M.H., SCHEEWIND, O., IJICHI, S., NAGASHIMA, K., GALLO, R. C. Multiple isolates and characteristics of Human T-cell Leukemia Virus Type II. **Journal of Virology**, **66**: 2456-2463, 1992.
- HALL, W.W, KUBO, T., IJICHI, S., TAKAHASHI, H., ZHU, S.W. Human T-cell leukemia/ lymphoma newly recognized pathogen. **Seminars in Virology**, **5**: 165-178, 1994.
- HALL, W.W., ISHAK, R., ZHU, S.W., NOVOA, P., EIRAKU, N., TAKAHASHI, H., FERREIRA, M.C., AZEVEDO, V.N., ISHAK, M.O.G., FERREIRA, O. C., MONKEN, C., KURATA, T. Human T-lymphotropic virus type II (HTLV-II): epidemiology, molecular properties, and clinical features of infection. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome and Human Retrovirology**, **13 (suppl. 1)**: S204-S214, 1996.
- HARDY, E., DUARTE, G.A., OSIS, M.J.D., ARCE, X.E., POSSAN, M. Anticoncepção de emergência no Brasil: facilitadores e barreiras. **Caderno de Saúde Pública, Rio de Janeiro**, **17 (4)**: 1031-1035, 2001.
- HEREINE, W., WOODS, T., GREEN, D., *et al.* Detection of human T-cell leukemia/ lymphoma virus type I in breast milk of human T-cell leukemia/ lymphoma type I and II infected mothers. **Lancet**, **340**: 1157-1158, 1992.
- HILL, Z.E., CLELAND, J. & ALI, M.M. Religious Affiliation and Extramarital Sex Among Men in Brazil. **International Family Planning Perspectives**, **30 (1)**: 20–26, 2004.

- HIMES, N.E. Medical history of contraception. **Gamut Press, New York: History of condom or sheath**, 186-206, 1963.
- HINO, S.; KATAMINE, S.; MIYATA, H. *et al.* - Primary prevention of HTLV-I in Japan. **Leukemia**, **11**: 57-59, 1997.
- HINUMA, Y., NAGATA, K., HANAOKA, M. *et al.* Adult T-cell leukemia: antigen in na ATL cell line and detection of antibodies to the antigen in human sera. **Proceedings of National Academy of Science of the USA**, **78**: 6476-6480, 1981.
- HJELLE, B. Human T-cell leukemia/lymphoma viruses: life cycle, pathogenicity, epidemiology and diagnosis. **Archives of Pathological and Laboratorial Medicine**, **115**: 440-450, 1991.
- HJELLE, B., WILSON, C., CYRUS, S. *et al.* Human T-cell leukemia virus type II infection frequently goes undetected in contemporary US blood donors. **Blood**, **81**: 1641-1644, 1993.
- HOLLAND, P.M., ABRAMSON, R.D., WATSON, R., and GELFAND, D. Detection of especific polymerase chain reaction product by utilizing the 5' to 3' exonuclease activity of *Thermus aquaticus* DNA polymerase. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA**, **88**: 7276-7280, 1991.
- HÖLLSBERG, P., HAFLER, D.A. Pathogenesis of diseases induced by human lymphotropic virus type I infection. **Seminars in Medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. New England Journal of Medicine**, **328**: 1173-1182, 1993.
- ISHAK, R. HARRINGTON Jr, W.J., AZEVEDO, V.N., EIRAKU, N., ISHAK, M.O.G., GUERREIRO, J.F., SANTOS, S.B., KUBO, T., MONKEN, C., ALEXANDER, S., HALL, W.W. Identification of Human T-cell lymphotropic

- virus type Iia infection in the Kayapó, an Indigenous Population of Brazil. **AIDS Research and Human Retrovirology**, **11**: 813-821, 1995.
- ISHAK, R., ISHAK, M.O.G., AZEVEDO, V.N., SANTOS, D.E.M., VALLINOTO, A.C.R., SARAIVA, J.C.P., CRESCENTE, J.A., HALL, W.W. Detection of HTLV-IIa in blood donors in an urban area of the Amazon Region of Brazil (Belém, Pará). **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, **31**: 193-197, 1998.
- ISHAK, R., VALLINOTO, A.C.R., AZEVEDO, V.N., LEWIS, M., HALL, W.W., ISHAK, M.O.G. Molecular evidence of mother to child transmission of HTLV-IIc in the Kararao village in the Amazon region of Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, **34**: 519-525, 2001.
- ISHAK, R., CAVALCANTE, F., VALLINOTO, A.C.R., AZEVEDO, V.N., ISAAC, M.O.G. HTLV-I associated myelopathy in the northern region of Brazil (Belém-Pará): serological and clinical features of three cases. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, **35**: 243-246, 2002.
- ISHAK, R. *et al.* Epidemiological aspects of retrovirus (HTLV) infection among Indian populations in the Amazon Region of Brazil. **Caderno de Saúde Pública, Rio de Janeiro**, **19** (x): 109-118, 2003.
- IWASAKI, Y. Human T-cell leukemia virus type I infection and chronic myelopathy. **Brain Pathology**, **3**: 1-10, 1993.
- JAFFE, E.S., HARRIS, N.L., STEIN, H., VARDIMAN, J.W. (Eds): World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press: **Lyon, capítulo 7**: 200-203, 2001.

- JEFFERY, K.J.M., USUKU, K., HALL, S.E., MATSUMOTO, W., TAYLOR, G.P., PROCTER, J., BUNCE, M., OGG, G.S., WELSH, K.I., WEBER, J.N., LLOYD, A.L., NOWAK, M.A., NAGAI, M., KODAMA, D., IZUMO, S., OSAME, M., and BANGHAM, C.R.M. HLA alleles determine human T-lymphotropic virus-I (HTLV-I) proviral load and the risk of HTLV-I-associated myelopathy. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA**, **96**: 3848-3853, 1999.
- JEFFERY, K.J.M., SIDDIQUI, A.A., BUNCE, M., LLOYD, A.L., VINE, A.M., WITKOVER, A.D., IZUMO, S., USUKU, K., WELSH, K.I., OSAME, M. and BANGHAM, C.R.M. The Influence of HLA Class I Alleles and Heterozygosity on the Outcome of Human T Cell Lymphotropic Virus Type I Infection. **The Journal of Immunology**, **165**: 7278-7284, 2000.
- KAJIYAMA, W., KASHIWAGI, S., IKEMATSU, H., HAYASHI, J., NOMURA, H., OKOCHI, K. Intra- familial transmission of adult T-cell leukemia virus. **Journal of Infectious Diseases**, **154**: 851-857, 1986
- KAPLAN, J.E., LHABBAZ, R.F., MURPHY, E.L., HERMANSEN, S., ROBERTS, C., LAL, R. *et al.* Male to female transmission of human T-cell lymphotropic virus types I and II: association with viral load. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome and Human Retroviruses**, **12**: 193-201, 1996.
- KALYANARAMAN, V.S., SARNGADHARAN, M.G., NAKAO, Y., ITO, Y., AOKI, T., GALLO, R.C. Natural antibodies to the structural core protein (p24) of the human T-cell leukemia (lymphoma) retrovirus found in sera of leukemia patients in Japan. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA**, **79**: 1653-1657, 1982a.

- KALYANARAMAN, V.S., SARNGADHARAN, M.G., ROBERT-GUROFF, M., MIYOSHI, I., BLAYNCY, D., GOLDE, D., GALLO, R.C. A new subtype of human T-cell leukemia virus (HTLV-2) associated with a T-cell variant of hairy cell leukemia. **Science**, **218**: 571-573, 1982b.
- KASHIWAGI, K., FURUSYO, N., NAKASHIMA, H., KUBO, N., KINUKAWA, N., KASHIWAGI, S., and HAYASHI, J. A decrease in mother-to-child transmission of human T lymphotropic virus type I (HTLV-I) in Okinawa, Japan. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, **70 (2)**: 158-163, 2004.
- KINOSHITA, K. *et al.* Milk-borne transmission of HTLV-I from carrier mothers to their children. **Japanese Journal of Cancer Research**, **78**: 674-680, 1987.
- KITAMURA, K., RUDOLPH, D.L., GOLDSMITH, C., FOLKS, T.M., LAL, R.B. Isolation, characterization and transmission of human T-lymphotropic virus type I and II in culture. **Current Microbiology**, **27**: 355-360, 1993.
- KOBAYASHI, M., OHI, Y., ASANO, T. *et al.* Purification and characterization of HTLV-I protease produced in *Escherichia coli*. **FEBS Lett**, **293**: 106-110, 1991.
- KOMURO, A., HAYAMI, M., FUJI, M., MIYAHARA S., HIRAYAMA, M. Vertical transmission of adult T-cell leukemia virus. **Lancet**, **1**: 240, 1983.
- KRANZ, B. Camisinha. Guia moderno do acessório indispensável (desde 1.000 A. C.). **Nova**, **18**: 4, 1990.
- KUBOTA, R., FURUKAWA, Y., IZUMO, S., USUKU, K., and OSAME, M. Degenerate specificity of HTLV-1-specific CD8 T cells during viral replication in patients with HTLV-1-associated myelopathy (HAM/TSP). **Blood**, **101 (8)**: 3074-3081, 2003.

- KWOK, S., EHRLICH, G., POIESZ, B., KALISH, R., SNINSKY, J.J. Enzymatic amplification of HTLV-I viral sequences from peripheral blood mononuclear cells and infected tissues. **Blood**, **72**: 1117-1123, 1988.
- KWOK, S., GALLO, D., HANSON, C., MCKINNEY, N., POIESZ, B., SNINSKY, J.J. High prevalence of HTLV-II among intravenous drug abusers: PCR confirmation and typing. **AIDS Research and Human Retroviruses**, **6**: 561-565, 1990a.
- KWOK, S., LIPKA, J.J., MCKINNEY, N., KELLOG, D.E., POIESZ, B., FOUNG, S.K.H., SNINSKY, J.J. Low incidence of *HTLV* infections in random blood donors with indeterminate Western blot patterns. **Transfusion**, **30**: 491-494, 1990b.
- KWOK, S., LIPKA, J. J., MCKINNEY, N., *et al.* Low incidence of HTLV infections in random blood donors with indetermined Western Blot patterns. **Transfusion**, **30**: 491-494, 1990b.
- LANGHI, D.L., FUGIMOTO, D.E., RIBEIRO, M.C.S.A., *et al.* Caracterização subjetiva, através da triagem epidemiológica, de grupos de doadores de sangue de alto risco (AR) para positividade sorológica. **Boletim da Sociedade de Hematologia e Hemoterapia**, vol **XX**: 78, 1998.
- LEE, L.G., CONNELL, C.R., and BLOCH, W. Allelic discrimination by nick-translation PCR with fluorogenic probes. **Nucleic Acids Research**, **21**: 3761-3766, 1993.

- Legislação. Sangue e Hemoderivados.** Retirado do Site da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/sangue/legisla/index.htm>>. Acesso em: 01/01/2006.
- LEVINE, P.H., JACOBSON, S., ELLIOTT, R., CAVALLERO, A., KNIGGE, R.M., DRUMMOND, J., NISHIMURA, M., TAYLOR, M., WIKTOR, S., SHAW, G. HTLV-II infection in Florida Indians. **AIDS Research and Human Retroviruses**, **9**: 123-127, 1993.
- MACHUCA, A., TUSET, C., SORIANO, V., CABALLERO, E., AGUILERA, A., LEJARAZU, R.O., and the HTLV SPANISH STUDY GROUP. Prevalence of HTLV infection in pregnant women in Spain. **Sexual Transmitted Infections**, **76**: 366-370, 2000a.
- MACHUCA, A., SORIANO, V. In vivo fluctuation of HTLV-I and HTLV-II Proviral Load in Patients Receiving Antiretroviral Drugs. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, **24**: 189-193, 2000b.
- MALONEY, E.M., BIGGAR, R.J., NEEL, J.V., TAYLOR, M.E., HANH, B.H., SHAW, G.M., BLATTNER, W.A. Endemic human T-cell lymphotropic virus type 2 infection among isolated Brazilian Ameridians. **Journal of Infectious Diseases**, **166**: 100-107, 1992.
- MANNS, A., MURPHY, E.L., WILKS, R., *et al.* Detection of early human T-cell lymphotropic virus type I antibody patterns during seroconversion among transfusion recipients. **Blood**, **77**: 896-905, 1991.
- MANNS, A., WILKS, R.J., MURPHY, E.L., HAYNES, G., FIGUEROA, J.P., BARNETT, M., HANCHARD, B., BLATTNER, W.A. A prospective study of

- transmission by transmission of HTLV-I and risk factors associated with seroconversion. **International Journal of Cancer**, **51**: 886-891, 1992.
- MANNIS, A. *et al.* Quantitative Proviral DNA and Antibody Levels in the Natural History of HTLV-I Infection. **The Journal of Infectious Diseases**, **180**: 1487-1493, 1999.
- MARINHO, M.B. Between functionality and playfulness: condoms in aids prevention campaigns. **Interface\_Comunicação, Saúde, Educação**, **v.4, n.6**: 97-108, 2000. Disponível em: <<http://www.interface.org.br/revista6/artigo3.pdf>>. Acesso em: 25/01/2006.
- MEDRANO, F.J., SORIANO, V., CALDERÓN, E.J., *et al.* Significance of indeterminate reactivity to human T-cell lymphotropic virus in Western blot analysis of individuals at risk. **European Journal of Clinical and Microbiological Infectious Diseases**, **16**: 249-252, 1997.
- MENITORE, J.E. Blood donor HTLV-I antibody testing. **Transfusion**, **29**: 1-2, 1989.
- MOCHIZUKI, M., YAMAGUCHI, K., TAKATSUKI, K., WATANABE, T., MORI, S., TAJIMA, K. HTLV-I and uveitis (letter) **Lancet**, **339**: 1110, 1992a.
- MOCHIZUKI, M., WATANABE, T., YAMAGUCHI, K., YOSHIMURA, K. HTLV-I uveitis: a distinctal clinical entity caused by HTLV-I. **Japanese Journal of Cancer Research**, **83**: 236-239, 1992b.
- MOCHIZUKI, M., ONO, A., IKEDA, E., HIKITA, N., WATANABE, T., YAMAGUCHI, K., YOSHIMURA, K., SAGAWA, K., ITO, K. HTLV-I uveitis. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome and Human Retroviruses**, **13**: S50-S56, 1996.

- MONTANHEIRO, P.A., PENALVA de OLIVEIRA, A.C., POSADA-VERGARA, M.P., MILAGRES, A.C., TAUIL, C., MARCHIORI, P.E., DUARTE, A.J.S., and CASSEB, J. Human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) proviral DNA viral load among asymptomatic patients and patients with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, **38 (11)**: 1643-1647, 2005.
- MORGAN, D.C., RUSCETTI, F.W., GALLO, R.C. Selective in vitro growth of T lymphocytes from normal human bone marrow. **Science**, **193**: 1007-1008, 1976.
- MORIUCHI, M. & MORIUCHI, H. Seminal Fluid Enhances Replication of Human T-Cell Leukemia Virus Type 1: Implications for Sexual Transmission. **Journal of Virology**, **78 (22)**: 12709-12711, 2004.
- MURPHY, F.A., FAUQUET, C.M., BISHOP, D.H.L., GHABRIAL, S.A., JARVIS, A.W., MARTELLI, G.P., MAYO, M.A., SUMMERS, M.D. Virus Taxonomy: Classification and Nomenclature of Viruses. **Wien, Springer, 1995**.
- NAGAI, M., USUKU, K., MATSUMOTO, W., KODAMA, D., TAKENOUCI, N., MORITOYO, T., HASHIGUCHI, S., ICHINOSE, M., BANGHAM, C.R.M., IZUMO, S. and OSAME, M. Analysis of HTLV-I proviral load in 202 HAM/TSP patients and 243 asymptomatic HTLV-I carriers: high proviral load strongly predisposes to HAM/TSP. **Journal of Neurovirology**, **4**: 586-593, 1998.
- NAKAGAWA, M., IZUMO, S., IJICHI, S., KUBOTA, H., ARIMURA, K., KAWABATA, M., OSAME, M. HTLV-I association myelopathy: analysis of 213 patients based on clinical features and laboratory findings. **Journal of Neurovirology**, **1**: 50-61, 1995.

- NAKANO, S., *et al.* Search of possible routes of vertical and horizontal transmission of adult T-cell leukemia virus. **Japanese Journal of Cancer Research**, **75**: 1044-1045, 1984.
- NAM, S.H., KIDOKORO, M., SHIDA, H., HATANAKA, M. Processing of *gag* precursor poliprotein of HTLV-I by virus-encoded protease. **Journal of Virology**, **62**: 3718-3728, 1988.
- NAM, S.H., COPELAND, T.D., HATANAKA, M., OROSZLAN, S. Characterization of ribosomal frameshifting for expression of *pol* gene products of HTLV-I. **Journal of Virology**, **67**: 196-203, 1993.
- NOBRE, V., GUEDES, A.C.M., PROIETTI, F.A., STANCIOLLI, E., MARTINS, M.L., SERUFO, J.C., ANTUNES, C.M., GROSSI, M.A., LAMBERTUCCI, J.R. e GIPH (Grupo Interdisciplinar de Pesquisas em HTLV-1/2). Lesões dermatológicas em pacientes infectados pelo vírus linfotrópico humano de células T do tipo 1 (HTLV-1). **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** **38(1)**: 43-52, 2005.
- OHARA, Y., IWASAKI, Y., IZUMO, S., KOBAYASHI, I., YOSHIOKA, A. Search for human T-cell leukemia virus type I (HTLV-I) proviral sequences by polymerase chain reaction in the central nervous system tissue of HTLV-I associated myelopathy. **Archives of Virology**, **124**: 31-43, 1992.
- OLBRICH-NETO, J. & MEIRA, D.A. Soroprevalência de vírus linfotrópico de células T humanas, vírus da imunodeficiência humana, sífilis e toxoplasmose em gestantes de Botucatu – São Paulo – Brasil. Fatores de risco para vírus linfotrópico de células T humanas. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, **37**: 28-32, 2004.

- OLIVEIRA, H.A, MELO, H.A. Mielopatia associada ao HTLV-I/ Paraparesia Espástica Tropical: relato dos primeiros casos em Sergipe. **Archives of Neuropsychiatry**, **56**: 116-119, 1998.
- OKOCHI, K., SATO, H., HINUMA, Y. A restrospective study on transmission of adult T-cell leukemia virus by blood transfusion: seroconversion in recipients. **Vox Sanguinis**, **46**: 245-253, 1984.
- PANCAKE, B.A., ZUCKER-FRANKLIN, D. The difficulty of detecting HTLV-I proviral sequences in patients with mycosis fungoides. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology** **13**: 314-319, 1996.
- Perfil do Doador de Sangue Brasileiro. Sangue e Hemoderivados.** Retirado do Site da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/hotsite/doador\\_sangue/pdsfiles/introducaid.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/doador_sangue/pdsfiles/introducaid.htm)>. Acesso em: 21/01/2006.
- PINHEIRO, S.R.A.A., PROIETTI, A.B.F.C., MARTINS, M.V.C.L., PROIETTI, F.A., PEREIRA, A.A., ORÉFICE, F. Soroprevalência de HTLV-I/II em 53 pacientes com uveíte de causa indeterminada do Ambulatório de uveítes do Hospital São Geraldo (UFMG) – resultados preliminares. **Anais do III Simpósio Internacional sobre HTLV no Brasil. Recife, setembro de 1994.**
- POIESZ, B.J., RUSCETTI, F.W., GAZDAR, A.F. *et al.* Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA**, **77**: 7415-7419, 1980.

- POIESZ, B.J., RUSCETTI, F.W., REITZ M.S., KALYANARAMAN, V.S., GALLO, R.C. Isolation of new type C retrovirus (HTLV) in primary uncultured cells of a patient with Sezary T cell leukemia. **Nature**, **294**:268-271, 1981.
- PONTES, G.S., TAMEGÃO-LOPES, B.P., MACHADO, L.F.A., AZEVEDO, V.N., ISHAK, M.O.G., ISHAK, R., LEMOS, J.A.R., and VALLINOTO, A.C.R. Characterization of Mannose-Binding Lectin Gene Polymorphism Among Human T-Cell Lymphotropic Virus 1 and 2–Infected Asymptomatic Subjects. **Human Immunology**, **66**: 892-896, 2005.
- RACHED, R.A., CAVALHEIRO, C., SOBREIRA, S. *et al.* HIV Results in blood donors that exclude themselves. **Revista Paulista de Medicina**, **110**: 27, 1992.
- Resolução de Diretoria Colegiada N<sup>o</sup> 153, de 14 de junho de 2004. Determina o regulamento técnico para os procedimentos hemoterápicos, incluindo a coleta, o processamento, a testagem, o armazenamento, o transporte, o controle de qualidade e o uso humano de sangue, e seus componentes, obtidos do sangue venoso, do cordão umbilical, da placenta e da medula óssea.
- RIBEIRO-LENZI, M.E., De QUIERES ARANJA, A., CUZZI MAYA *et al.* Dermatite infecciosa associada ao HTLV-I: relato de caso. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, **71**: 115-118, 1996.
- SAITO, S., RURUKI, K., ANDO, Y. *et al.* Identification of HTLV-I sequence in cord blood mononuclear cells of neonates Born to HTLV-I antigen/antibody-positive mothers by polimerase reaction. **Japanese Journal of Cancer Research**, **81**: 890-895, 1990.
- SALLES, N.A., SABINO, E.C., BARRETO, C.C. *et al.* The discarding of blood units and the prevalence of infections disease in donors at the Pro-Blood

- Foundation/Blood Center of São Paulo, Brazil. **Revista Panamericana de Salud Publica** **13 (2-3)**: 111-116, 2003.
- SANTOS, S.B., PORTO, A.F., MUNIZ, A.L., de JESUS, A.R., MAGALHÃES, E., MELO, A., DUTRA, W., GOLLOB, K.J. and CARVALHO, E. Exacerbated inflammatory cellular immune response characteristics of HAM/TSP is observed in a large proportion of HTLV-I asymptomatic carriers. **BCM Infectious Diseases** **4:7**, 2004.
- SARAIVA, J.C.P., SARAIVA, A.S.L., COUROUCÉ, F.C.A.M. Detecção de anticorpos anti-HTLV-I em doadores de sangue de Belém do Pará. **Anais do XII Congresso Nacional do Congresso Brasileiro de Hematologia. Fortaleza, 1989.**
- SCHIAVO, R. M. **Preservativo masculino: hoje mais necessário do que nunca!** Brasília: Ministério da Saúde, 1997.
- SCHOR, N., FERREIRA, A.F., MACHADO, V.L., FRANÇA, A.P., PIROTTA, K.C.M., ALVARENGA, A.T. de, SIQUEIRA, A.A.F. de. Mulheres e anticoncepção: conhecimento e uso de métodos anticoncepcionais. **Caderno de Saúde Pública, Rio de Janeiro, 16 (2)**: 377-384, 2000.
- SCHREIBER, G.B., BUSCH, M.P., KLEINMAN, S.H., KORELITZ, J.J. The risk of transfusion-transmitted viral infections. **Retrovirus Epidemiology Donor Study. N Engl J Med, 334**: 1685-1690, 1996.
- SCHREIBER, G. B., GLYNN, S. A., BUSCH, M. P., SHARMA, U. K., WRIGHT, D., J., KLEINMAN, S. H. Incidence rates of viral infections among repeats donors: are frequent donors safer? **Transfusion, 41**: 730-735, 2001.

- SCHWEBKE, J., CALSYN, D., SHRIVER, K., SAXON, A., KLEYN, J., OLUOCH-MITCHELL, E., OLMSTEAD, L., FISHER, L.D., KRONE, M., ASHLEY, R., STAMM, W., SWENSON, P., HOLMES, K. K. Prevalence and epidemiologic correlates of human T-cell lymphotropic virus infection among intravenous drug users. **Journal of Infectious Diseases**, **169**: 962-967, 1994.
- SEGURADO, A.A., MALAQUE, C.M., SUMITA, L.M., PANNUTI, C.S., LAL, R.B. Laboratory characterization of human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) and II (HTLV-II) infection in blood donors from São Paulo, Brazil. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, **57**: 142-148, 1997.
- SEGURADO, A.A., DOMINGUES, R.B., MUNIZ, M.R., FINK, M.C., MARCHIORI, P.E., SCAFF, M., LAL, R.B. Molecular detection and isolation of human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) from patients with HAM/TSP in São Paulo, Brazil. **Clinic and Diagnostic of Virology**, **309**: 640-642, 1998.
- SEIKI, M., HATTON, S., HIRAYAMA, Y., YOSHIDA, M. Human adult T-cell leukemia virus complete nucleotide sequence of the provirus genome integrated in leukemia cell DNA. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA**, **79**: 6899-6902, 1983.
- SHARMA, U.K., STRAMER, S.L., WRIGHT, D.J., GLYNN, S. A., HERMANSEN, S., SCHREIBER, G.B., KLEINMAN, S.H., and BUSCH, M.P. Impact of changes in viral marker screening assays. **Transfusion complications**, **43**: 202-214, 2003.
- SHIMOYAMA, M. Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukemia-lymphoma. A report from the lymphoma study group (1984-1987). **Brazilian Journal of Hematology**, **79**: 437, 1991.

- SHIMOTOHNO, K., TAKAHASHI, Y., SHIMIZU, N., GOJOBORI, T., GOLDE, D.W., CHEN, I.S.Y. Complete nucleotide sequence of an infectious clone of human T-cell leukemia virus type II: an open reading frame for the protease gene. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA**, **82**: 3101-3105, 1985.
- SHINDO, N., ALCÂNTARA, Jr., L.C., VAN DOOREN, S., SALEMI, M., CASTRO-COSTA, M.C., KASHIMA, S., COVAS, D.T., TEVA, A., POLLEGRINI, M., BRITO, I., VANDAMME, A.M., GALVÃO-CASTRO, B. Human retroviruses (*HIV* and *HTLV*) in Brazilian Indians: seroepidemiological study and molecular epidemiology of HTLV type 2 isolates. **AIDS Research and Human Retroviruses**, **18**: 71-77, 2002.
- SILVA, C.G.M. da. O significado de fidelidade e as estratégias para prevenção da Aids entre homens casados. **Revista de Saúde Pública**, **36 (4)**: 40-49, 2002.
- SLATERRY, J.P., FRANCHINI, G., GESSAIN, A. Genomic evolution, patterns of global dissemination and interspecies transmission of human and simian T-cell leukemia/lymphotropic viruses. **Genome Research**, **9**: 525-540, 1999.
- Sobre a eficácia da camisinha.** Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/data/Pages/LUMIS7C9FA48BPTBRIE.htm>>. Acesso em: 08/02/2006.
- SOON, J.A., LEVINE, M., OSMOND, B.L., ENSOM, M.H.H., FIELDING, D.W. Effects of making emergency contraception available without a physician's prescription: a population-based study. **Canadian Medical Association Journal**, **172 (7)**: 878-883, 2005.

- SORIANO, V., CALDERON, E., ESPARZA, B., CILLA, G., AGUILERA, A., GUTIERREZ, M., TOR, J., PUJOL, E., MERINO, F., PEREZ-TRALLERO, E., LEAL, M., GONZALEZ-LAHOZ, J. HTLV-I/II infections in Spain. The HTLV-I/II Spanish Study Group. **International Journal of Epidemiology**, **22**: 716-719, 1993.
- STIMSON, G. V. **The health and social cost of drug injecting: the challenge to developing countries. Presented at the “Sixty International Conference on the Reduction of Drug-related harm”.** Florence, 1995.
- SUGIYAMA, H., DOI, H., YAMAGUCHI, K., TSUJI, Y., MIYAMOTO, T., HINO, S. Significance of postnatal mother-to-child transmission of human T-cell lymphotropic virus type-1 on the development of adult T-cell leukemia/lymphoma. **Journal of Medical Virology**, **20**: 253-260, 1986.
- SWITZER, W.M., PIENIAZEK, D., SWANSON, P., SAMDAL, H.H., SORIANO, V., KHABBAZ, R.F., KAPLAN, J.E., LAL, R.B., HEREINE, W. Phylogenetic relationship and geographic distribution of multiple human T-cell lymphotropic virus type II subtypes. **Journal of Virology**, **9**: 621-632, 1995.
- TAKATSUKI, K., UCHIYAMA, T., SAGAWA, K. *et al.* Adult T-cell leukemia in Japan. **In**: SENO, S., TAKAKU, F., IRINO, S., eds. **Topics in Haematology, Amsterdam: Excerpta Medica**, 73-77, 1977.
- TAMEGÃO-LOPES, B.P. Quantificação da Carga Proviral de HTLV-I/II Através da PCR em Tempo Real e Comparação com o Teste de Elisa. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) - Belém, Universidade Federal do Pará, 2004. 45p.

- TANGY, F. The epidemiology of HTLV-I. In: **HTLV, truths and questions**, Zaninovic, V. (eds). Colombia, Cali, Feriva Editores, 1-13, 1996.
- TARSIS, S.L., YU, M.T., PARKS, E.S., PERSAUD, D., MUÑOZ, J.L. and PARKS, W.P. Human T-Lymphocyte Transformation with Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 2. **Journal of Virology**, **72 (1)**: 841-846, 1998.
- TAYLOR, G.P., WEBER, J.N., *et al.* Sero-epidemiology of the Human T-cell leukemia/lymphoma viruses in Europe. **HTLV European Research Network (HERN). Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome and Human Retroviruses**, **13**: 68-77, 1996.
- TAYLOR, G.P. The epidemiology and clinical impact of HTLV-infections in Europe. **HTLV European Research Network (HERN). AIDS Research**, **1**: 195-204, 1999.
- TEDDER, R.S., *et al.* Low prevalence in the U.K of HTLV-I and HTLV-II in subjects with AIDS, with extended lymphadenopathy, and risk of AIDS. **Lancet**, **2**: 125-128, 1984.
- THORSTENSSON, R., ALBERT, J., and ANDERSSON, S. Strategies for diagnosis of HTLV-I and HTLV-II. **Transfusion**, **42**: 780-791, 2002.
- TOEDTER, G., PEARLMAN, S., HOFHEINZ, D., BLAKESLEE, J., COCKERELL, G., DEZZUTTI, C., YEE, J., LAL, R.B., LAIRMORE, M. Development of a monoclonal antibody-based p24 capsid detection assay for HTLV-I, HTLV-II and HTLV-I infection. **AIDS Research and Human Retroviruses**, **8**: 527-532, 1992.

- UCHIYAMA, T., YODOI, J., SAGAWA, K., TAKATSUKI, K., UCHINO, H.  
Adult T-cell leukemia: clinical and hematologic features of 16 cases. **Blood**, **50**:  
481-492, 1977.
- URETA-VIDAL, A., GESSAIN, A., YOSHIDA, M., TEKAIA, F., GARIN, B.,  
GUILLEMAIN, B., SCHULZ, T., FARID, R., DE THÉ, G. Phylogenetic  
classification of human T-cell leukemia/lymphoma virus I genotypes in five  
major molecular and geographical subtypes. **Journal of General Virology**, **75**:  
3655-3666, 1994.
- Uso de lâmina teria transmitido o HIV.** Disponível em:  
<<http://www.fhdf.gov.br/dstaid/mostraPagina.asp?codServico=722&codPagina=1617>>. Acesso em: 20/02/2006.
- VALLINOTO, A.C.R., AZEVEDO, V.N., SANTOS, D.E.M., CARNICEIRO, S.,  
MESQUITA, F.C.L., HALL, W.W., ISHAK, M.O.G., ISHAK, R. Serological  
evidence of HTLV-I and HTLV-II co-infections in HIV-1 positive patients in  
Belém, state of Pará, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, **93**: 407-  
409, 1998.
- VALLINOTO, A.C.R., ISHAK, M.O.G., AZEVEDO, V.N., VICENTE, A.C.P.,  
OTSUKI, K., HALL, W.W., ISHAK, R. Molecular epidemiology of Human T-  
lymphotropic virus type II infection in ameridian and urban populations of the  
Amazon region of Brazil. **Human Biology**, **74**: 633-644, 2002.
- VANDAMME, A.M., SALEMI, M., VAN BRUSSEL, M., LIU, H.F., LAETHEM,  
K.V., RANST, M.V., MICHELS, L., DESMYTER, J., GOUBAU, P. Origin of  
human T-lymphotropic virus type 2 (HTLV-2) supported by a potential new

- HTLV-2d subtype in Congolese Bambuti Efe Pygmies. **Journal of Virology**, **72**: 4327-4340, 1998.
- VAN-DOOREN, S., SALEMI, M., VANDAMME, A.M. Dating the origin of the human T-cell lymphotropic virus type-I (HTLV-I) subtypes. **Molecular Biology and Evolution**, **18**: 661-671, 2001.
- VERNANT, J.C., BUISSON, G., MAGDELEINE, J., De THORE, J., JOUANELLE, A., NEISSON-VERNANT, C., MONPLAISIR, N. T-lymphocyte alveolitis, tropical spastic paresis, and Sjogren syndrome. **Lancet**, **1**: 177, 1988.
- VILELA, W. Práticas de saúde, gênero e prevenção do HIV/AIDS. In: *2o Seminário, Saúde Reprodutiva em Tempos de Aids, Rio de Janeiro*: ABIA/IMS/UERJ, p. 66-72, 1997.
- VINAGRE, R.D., DINIZ, E.M.A., VAZ, F.A.C. Leite Humano: um pouco de sua história. **Pediatria (São Paulo)**, **23 (4)**: 340-345, 2001.
- VINE, A.M. *et al.* Polygenic Control of Human T Lymphotropic Virus Type I (HTLV-I) Provirus Load and the Risk of HTLV-I-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. **The Journal of Infectious Diseases**, **186**: 932-939, 2002.
- VINE, A.M., HEAPS, A.G., KAFTANTZI, L., MOSLEY, A., ASQUITH, B., AVIVA WITKOVER, A., THOMPSON, G., SAITO, M., GOON, P.K.C., CARR, L., MARTINEZ-MURILLO, F., TAYLOR, G.P. and BANGHAM, C.R.M. The Role of CTLs in Persistent Viral Infection: Cytolytic Gene Expression in CD8 Lymphocytes Distinguishes between Individuals with a High or Low Proviral Load of Human T Cell Lymphotropic Virus Type 1. **The Journal of Immunology**, **173**: 5121-5129, 2005.

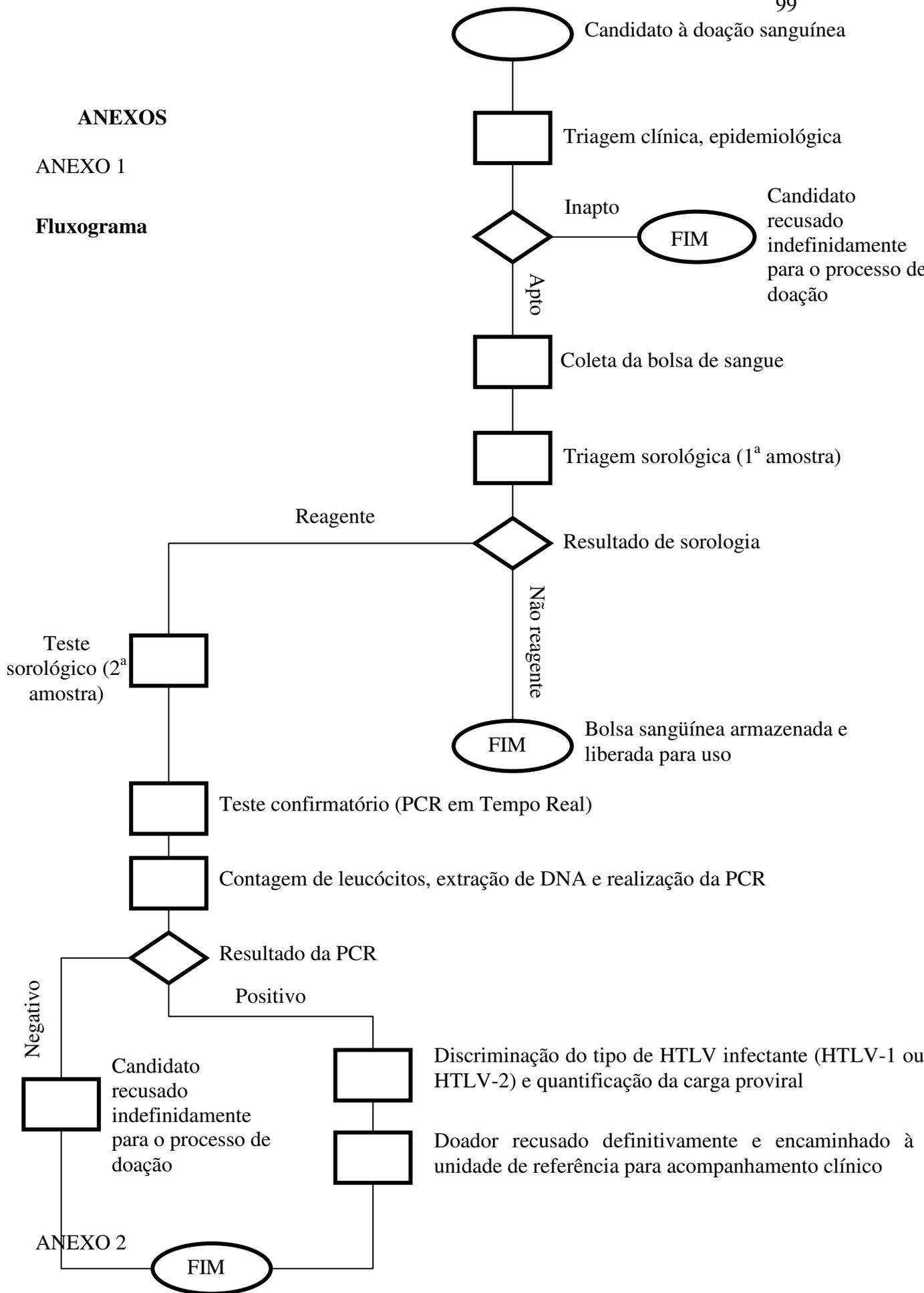
- WANG, B., HIGGINS, M.J., KLEINMAN, S., SCHREIBER, G.B., MURPHY, E.L., GLYNN, S.A., WRIGHT, D.J., NASS, C.C., CHANG, D., and BUSCH, M.P. Comparison of demographic and donation profiles and transfusion-transmissible diseases markers and risk rates in previously transfused and nontransfused blood donors. **Transfusion**, **44**: 1243-1251, 2004.
- WATANABE, K.K., WILLIAMS, A.E., SCHREIBER, G.B. & OWNBY, H.E. For the Retrovirus Epidemiology Donor Study. Infectious diseases markers in young blood donors. **Transfusion**, **40**: 954-960, 2000.
- WHITE, D.O., FENNER, F.J. **Medical Virology**, California, Academic Press, 1994.
- WILLIAMS, A.E., THOMSON, R.A., SCHREIBER, G.B., *et al.* Estimates of infectious diseases risk factors in US blood donors. Retrovirus Epidemiology Donor Study. **JAMA**, **277**: 967-972, 1997.
- WOLFE, N.D., HENEINE, W., CARR, J.K., GRACIA, A.D., SHANMUGAM, V., TAMOUFE, U., TORIMIRO, J.N., PROSSER A.T., LEBRETON, M., MPOUDI-NGOLE, MCCUTCHAN, F.E., BIRX, D.L., FOLKS, T.M., BURKE, D.S. and SWITZER, W.M. Emergence of unique primate T-lymphotropic viruses among central African bushmeat hunters. **PNAS**, **102 (22)**: 7994-7999, 2005.
- YAKOVA, M., LÉZIN, A., DANTIN, F., LAGATHU, G., OLINDO, S., JEAN-BAPTISTE, G., ARFI, S. and CÉSAIRE, R. Increased proviral load in HTLV-1-infected patients with rheumatoid arthritis or connective tissue disease. **Retrovirology**, **2: 4**, 2005.
- YAMAGUCHI, K. Lymphotropic virus type I in Japan. **Lancet**, **343**: 213-216, 1994.

- YAMANO, Y., NAGAI, M., BRENNAN, M., MORA, C.A., SOLDAN, S.S., TOMARU, U., TAKENOUCI, N., IZUMO, S., OSAME, M. and JACOBSON, S. Correlation of human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) mRNA with proviral DNA load, virus-specific CD8<sup>+</sup> T cells, and disease severity in HTLV-1-associated myelopathy (HAM/TSP). **Blood**, **99** (1): 88-94, 2002.
- YANAGIHARA, R., JENKINS, C.L., ALEXANDER, S.S., MORA, C.A., GARUTO, R.M. Human T lymphotropic virus type I infection in Papua New Guinea: high prevalence among the Hagahai confirmed by Western analysis. **Journal of Infectious Diseases**, **162**: 649-654, 1990.
- YOSHIDA, M., SEIKI, M., YAMAGUCHI, K., TAKATSUKI, K. Monoclonal integration of human T-cell leukemia provirus in all primary tumors of adult T-cell leukemia suggest causative role of human T-cell leukemia virus in the disease. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA**, **81**: 2534-2537, 1984.
- YOSHIOKA, A., HRIOSE, G., UEDA, Y., NISHIMURA, Y., SAKAI, K. Neurophological studies of the spinal cord in early stage HTLV-I association myelopathy (HAM). **Journal of Neurology and Neurosurgery in Psychiatry**, **56**: 1004-1007, 1993.
- ZANETTI, A. R., ZEHENDER, G., TANZI, E., GALLI, C., REZZA, G., CARGNEL, A., BOSCHINI, A., MARI, D., PIZZOCOLO, G., MAZZOTA, F., CANAVAGGIO, M., LEE, H. HTLV-II among Italian intravenous drug users and hemophiliacs. **European Journal of Epidemiology**, **8**: 702-707, 1992.

ANEXOS

ANEXO 1

Fluxograma



ANEXO 2

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**  
**PACIENTES PORTADORES HTLV-1 e 2**  
**PACIENTE:.....**

O HTLV-1 e o HTLV-2 (Vírus linfotrópico de células T humanas do tipo 1 e 2) podem ser os responsáveis por problemas no sangue, na pele, nos olhos e/ou sistema nervoso do indivíduo portador. Entretanto, mais de 95% das pessoas não apresentam doença. O sangue doado é testado para presença do vírus HTLV-1 e 2. Os indivíduos com sorologia positiva ou indeterminada são submetidos a um teste confirmatório.

Com o objetivo de definir quais os principais fatores de risco associados à transmissão deste vírus, será aplicado um questionário sobre sua conduta de vida e sua convivência social.

Assim, convidamos a participar deste estudo que acontecerá da seguinte forma:

Duas fichas serão utilizadas, sendo a ficha “B”, preenchida somente pelo doador, enquanto que a ficha “A” será preenchida pelo médico. Ambas as fichas receberão uma numeração idêntica, a qual será utilizada para referência ao paciente. De tal forma, que a identidade do paciente será mantida sobre sigilo.

Este estudo será de grande importância para gerar conhecimento sobre o perfil do doador de sangue em Belém, podendo contribuir para melhor seleção de doadores, prevenção à infecção e no esclarecimento das patologias associadas ao HTLV-1 e ao HTLV-2.

Os resultados deste estudo serão utilizados como trabalho científico da Fundação HEMOPA e, como dissertação de mestrado de uma aluna de pós-graduação da UFPA.

1- Eu concordo em participar deste estudo.

- 2- Eu tenho conhecimento sobre as possibilidades de benefícios deste estudo.
- 3- Eu concordo em participar deste estudo, permitindo que as informações coletadas sejam utilizadas para fins de pesquisa.
- 4- Eu sei que meus dados não serão fornecidos a ninguém fora do HEMOPA / UFPA, a menos que eu autorize.
- 5- Em caso de dúvida sobre este assunto, poderei contatar o Prof. Dr. José Alexandre Rodrigues de Lemos para maiores esclarecimentos através dos telefones 242-9100 ou 3183-1558.
- 6- Eu estou ciente de que este documento ficará anexado a minha ficha epidemiológica e que uma cópia assinada deste consentimento será fornecida, quando solicitada pelos pacientes deste estudo.

.....

Paciente

.....

Prof. Dr. José Alexandre Rodrigues de Lemos

Data:...../...../..... Hora:.....

## ANEXO 3

**Questionário Epidemiológico**

## FICHA A

**(de preenchimento do entrevistador)**

Nome: \_\_\_\_\_ PF: \_\_\_\_\_

Profissão: \_\_\_\_\_ Sexo: ( ) M ( ) F Data de nascimento: \_\_/\_\_/\_\_

Escolaridade: ( ) Alfabetizado ( ) 1º Grau ( ) 2º Grau ( ) 3º Grau ( ) Nenhum

Renda Familiar: ( ) até 1 salário ( ) 2 salários ( ) 3 salários ( ) 4 salários

( ) 5 ou mais salários

Estado Civil: ( ) Solteiro ( ) Casado ( ) Viúvo ( ) Separado ( ) Vive com o (a) parceiro (a)

Transfusão? ( ) Não ( ) Sim Quantas? \_\_\_\_\_ Quando? \_\_\_\_\_

Foi amamentado? ( ) Não ( ) Sim ( ) Não sabe

Quem amamentou? ( ) Mãe ( ) Ama de leite

Cirurgia ( ) Não ( ) Sim Quantas? \_\_\_\_\_ Quando? \_\_\_\_\_

Tatuagem? ( ) Não ( ) Sim Segura? ( ) Não ( ) Sim ( ) Não sabe

Quando e Onde a tatuagem foi feita? \_\_\_\_\_

Profissional de Saúde: acidente c/ instrumento perfuro-cortante durante procedimento? ( ) Não ( ) Sim

Tratamento dentário invasivo? ( ) Não ( ) Sim Quando? \_\_\_\_\_

Uso compartilhado de lâminas/barbeador? ( ) Não ( ) Sim

Uso de material de manicure/pedicure? ( ) Não ( ) Sim ( ) Compartilhado

( ) Próprio

**Cabeleireiro: uso de lâminas?** ( ) Não ( ) Sim **Qual o Salão?** \_\_\_\_\_

**Doação (1ª amostra):** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ **ELISA** \_\_\_\_\_ **DO/Cutoff:** \_\_\_\_\_

**2ª Amostra:** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ **ELISA** \_\_\_\_\_ **DO/Cutoff:** \_\_\_\_\_ **PCR** \_\_\_\_\_

### Questionário Epidemiológico

#### FICHA B

(de preenchimento exclusivo do paciente)

**Você já ouviu falar em DST (doença sexualmente transmitida)?**

( ) Não ( ) Sim

**Você sabe como evitar?** ( ) Não ( ) Sim

**Quais das opções abaixo você adotaria para prevenir uma DST?**

( ) anticoncepcional ( ) preservativo ( ) uso de antibiótico ( ) Outras: \_\_\_\_\_

**Você já teve diagnóstico de alguma DST?** ( ) Não ( ) Sim ( ) Não lembro

**Qual?** ( ) Sífilis ( ) Gonorréia ( ) Corrimento ( ) Verruga Genital

**Fez tratamento?** ( ) Não ( ) Sim

**Já fez uso de drogas proibidas?** ( ) Não ( ) Sim

**Que tipo?** ( ) maconha ( ) cocaína ( ) crack ( ) cola ( ) LSD Outras: \_\_\_\_\_

**De que forma?** ( ) injetável ( ) nasal ( ) oral ( ) Todas as formas

**Alguma vez já praticou sexo?** ( ) Não ( ) Sim

**Qual a idade da primeira relação sexual?** \_\_\_\_\_

**Tem vida sexual ativa?** ( ) Não ( ) Sim

**Qual sua prática sexual:** ( ) Vaginal ( ) Anal ( ) Oral ( ) Todos

**Alguma vez praticou sexo com usuário de drogas?** Não  Sim  Não sabe**Faz uso de preservativos nas relações sexuais?** Nunca  Sempre  Algumas vezes**Preferência sexual:**  Heterossexual  Homossexual  Bissexual**Faz sexo com mais de um parceiro?**  Não  Sim**Quantos(as) parceiros(as) nos últimos 5 anos?**

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 mais de 10

**Você mantém algum parceiro(a) estável (parceiro(a) usual)?** Não  Sim**Parceiro(a) doador de sangue(a)?**  Não  Sim  Não sei

## ANEXO 4

Idade	Sexo	Carga Proviral
63	F	1.49
33	M	0.18
53	F	3.04
54	M	0.38
41	M	3.05
49	F	1.90
27	M	0.15
24	M	1.33
34	F	0.17
28	F	2.17
61	M	0.05
21	M	3.96
23	M	1.73
20	M	1.56
33	M	2.55
25	M	1.88

48	F	1.90
24	M	1.86
63	F	1.88
42	F	1.63
44	F	0.49
36	F	2.72
38	F	0.88
37	F	0.01
19	M	1.16
37	M	0.38
51	F	1.50
31	F	0.11
27	F	1.05
46	M	0.28
29	M	0.01
27	M	1.51
37	F	2.37
38	M	1.00
59	F	2.21
49	M	0.04
21	M	1.87
39	F	2.00
50	M	3.33
45	M	1.70
49	F	2.35
55	M	1.71
62	F	2.49
26	M	1.71
60	F	3.16
56	F	1.90
46	F	0.22
47	F	0.01
35	F	0.07
73	F	0.96
25	M	0.06
42	F	0.93
37	F	0.01
39	M	0.01
44	M	2.31
59	F	2.35
23	M	0.06
28	M	1.62