



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS TROPICAIS

SHEYLA FERNANDA DA COSTA BARBOSA

**SOROPREVALÊNCIA DA INFECÇÃO PELO VÍRUS LINFOTRÓPICO DE
CÉLULAS T HUMANAS EM PORTADORES DE DOENÇAS
LINFOPROLIFERATIVAS ATENDIDOS NO HOSPITAL OPHIR LOYOLA,
BELÉM, PARÁ.**

BELÉM

2012

SHEYLA FERNANDA DA COSTA BARBOSA

**SOROPREVALÊNCIA DA INFECÇÃO PELO VÍRUS LINFOTRÓPICO DE
CÉLULAS T HUMANAS EM PORTADORES DE DOENÇAS
LINFOPROLIFERATIVAS ATENDIDOS NO HOSPITAL OPHIR LOYOLA,
BELÉM, PARÁ.**

Dissertação apresentada à banca examinadora do Programa de Pós-graduação Doenças Tropicais, do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Doenças Tropicais.

Orientadora: Profa. Dra. Máisa Silva Sousa

BELÉM

2012

**Dados Internacionais de Catalogação-na- Publicação (CIP) –
Biblioteca do Núcleo de Medicina Tropical/UFPA, Belém-PA**

Barbosa, Sheyla Fernanda da Costa.

Soroprevalência da infecção pelo Vírus Linfotrópico de Células T Humanas em portadores de doenças linfoproliferativas atendidos no Hospital Ophir Loyola, Belém, Pará./ Sheyla Fernanda da Costa Barbosa; orientadora, Maísa Silva Sousa – 2012

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Pará. Núcleo de Medicina Tropical. Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais. Belém, 2012.

1. Câncer. 2. Infecção por HTLV. 3. Doenças linfoproliferativas. I. Sousa, Maísa Silva, orient. II. Título.

CDD: 22. ed. 616.994



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS TROPICAIS

SHEYLA FERNANDA DA COSTA BARBOSA

**SOROPREVALÊNCIA DA INFECÇÃO PELO VÍRUS
LINFOTRÓPICO DE CÉLULAS T HUMANAS EM PORTADORES
DE DOENÇAS LINFOPROLIFERATIVAS ATENDIDOS NO
HOSPITAL OPHIR LOYOLA, BELÉM, PARÁ.**

Dissertação apresentada para obtenção do título de Mestre em
Doenças Tropicais

Aprovada em: 25 de maio de 2012

Banca Examinadora

Profª Drª Maísa Silva de Sousa- Orientadora
Núcleo de Medicina Tropical
Universidade Federal do Pará

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

Profª Drª José Alexandre Rodrigues de Lemos
Membro- ICS/ UFPA
Universidade Federal do Pará

Profª Drª Bruna Pedroso Tamegão Lopes
Faculdade Metropolitana da Amazônia (FAMAZ)

À minha família, meu bem maior.

AGRADECIMENTOS

A Deus que guia meus passos;

À Dr^a Máisa Sousa pela orientação, pela amizade e oportunidade de concretizar esta dissertação;

À Dr^a Cléa Nazaré Bichara, por todo o auxílio e amizade desde o início deste mestrado;

A todos os amigos da UEPA, especialmente a Dr^a Ilma Pastana, a Val e Cris, pela amizade e por compreenderem minhas ausências;

Ao Dr. Carlos Araújo, obrigada pela contribuição no desenvolvimento desta dissertação;

Ao moço magrelo pelo bom astral, pelos sorrisos abundantes, pelo incentivo desde a graduação e por ter me ensinado o significado de ser bióloga;

Aos funcionários do NMT: Vagner, Aldemir e especialmente a Edilma; aos amigos do Laboratório de Biologia Molecular/NMT: Ildson Rosemberg, Jackeline, Ray, Samantha, Ana Camila e especialmente a Louise Canto, pelo aprendizado a mim repassado;

A todos os amigos que fiz no Hospital Ophir Loyola- Anderson, Antônio, Marcelo e Sérgio- mil agradecimentos por todos os prontuários disponibilizados; Beth, Rosangela, Dauci e Kellen; Cilene, Dr. Leonardo Kepler e especialmente a técnica Izabel por todas as coletas;

As Hematologistas: Dr^a Tereza Cristina; Ana Beltrão, Iê Bentes e Samantha Manuela, obrigada por aceitarem minha presença durante o atendimento ambulatorial aos pacientes;

A todos os pacientes, que compreenderam e aceitaram participar desta pesquisa, mesmo em um momento tão delicado de suas vidas, muito, muito obrigada;

Ao Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais da UFPA.

Tudo tem o seu tempo determinado,
e há tempo para todo o propósito
debaixo do céu.

Eclesiastes 3:1-2

RESUMO

Cerca de 20% da incidência mundial de câncer em humanos é atribuída à infecção por vírus chamados de oncovírus, dentre estes, destaca-se o Vírus Linfotrópico de Células T Humanas tipo 1 (HTLV-1). Este vírus está associado a várias patologias, entre as mais estudadas estão a Paraparesia Espástica Tropical Mielopatia Associada ao HTLV (PET/MAH) e a Leucemia Linfoma de Células T do Adulto (LLTA). O HTLV-1 é endêmico em várias regiões do mundo, com maior concentração de casos no sul do Japão, enquanto o HTLV-2 tem sido encontrado em maior frequência entre usuários de drogas endovenosas nos Estados Unidos e na Europa, e entre populações nativas das Américas. No Brasil, o HTLV 1 encontra-se distribuído por todo o território nacional. O objetivo desta pesquisa foi determinar soroprevalência da infecção pelo Vírus Linfotrópico de Células T Humanas em portadores de Doenças Linfoproliferativas atendidos no Hospital Ophir Loyola, Belém, Pará. A população deste estudo foi composta por 364 pacientes com diagnóstico de doença linfoproliferativa (Linfoma de Hodking, Linfoma não Hodking e Leucemias Linfóides Crônicas e Agudas), atendidos no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2011. Utilizou-se o teste de ELISA para o exame sorológico e confirmou-se um caso pela técnica de PCR. A soroprevalência da infecção pelo HTLV nesta população foi de 3,17%, o estudo molecular de um caso mostrou tratar-se da infecção pelo HTLV tipo 1. Todos os indivíduos sororeagentes foram diagnosticados como Linfoma não Hodgkin de células T ($p=0.0021$). Entre estes, a manifestação inicial da doença ocorreu após os 30 anos de idade, a média de idade foi de 43,75 anos e a maioria eram mulheres. Conclui-se que a prevalência de HTLV no grupo estudado está de acordo com os estudos sobre infecção por HTLV entre leucemias e linfomas.

Palavras-chave: Câncer, doenças linfoproliferativas, soroprevalência, HTLV.

ABSTRACT

About 20% of the worldwide incidence of cancer in humans is attributed to infection by viruses called oncovirus, among them stands out Lymphotropic Virus Human T type 1 (HTLV-1). This virus is associated with several pathologies, among the most studied are paraparesis Tropical Spastic Associated Myelopathy HTLV (HAM / TSP) and the Leukemia Lymphoma, Adult T Cells (ATLL). The HTLV-1 is endemic in many regions of the world, with the highest concentration of cases in southern Japan, while HTLV-2 has been found in greater frequency among intravenous drug users in the United States and Europe, and among native populations of Americas. In Brazil, HTLV 1 is distributed throughout the national territory. The objective of this research was to determine seroprevalence for T-Lymphotropic Virus Human Lymphoproliferative Disease in patients treated at Ophir Loyola Hospital, Belém, Pará The study population consisted of 364 patients diagnosed with lymphoproliferative disease (Hodgkin's lymphoma, Hodgkin lymphoma and non Leukemias Acute and Chronic Lymphoid), treated between January 2005 and December 2011. We used the ELISA test for serological examination and a case was confirmed by PCR. The seroprevalence of HTLV infection in this population was 3.17%, the molecular study of a case showed that it was of HTLV type 1. All serum-reactive individuals were diagnosed as non-Hodgkin lymphoma T cells ($p = 0.0021$). Among these, the initial manifestation of the disease occurred after the age of 30, the average age was 43.75 years and the majority were women. It is concluded that the prevalence of HTLV in the group studied is consistent with studies of HTLV between leukemias and lymphomas.

Keywords: Cancer, lymphoproliferative disorders, seroprevalence, HTLV.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Pontos de controle do ciclo celular	5
Figura 2	Célula de <i>Reed-Sternberg</i> com o clássico aspecto em olho de coruja	12
Figura 3	A- Estrutura do vírus HTLV-1; B- Genoma viral do HTLV	15
Figura 4	Representação esquemática da replicação do HTLV-1	17
Figura 5	Taxa de prevalência de HTLV-1 e 2 em doadores de sangue expressos em /1000 doações nas capitais de 26 Estados e do Distrito Federal do Brasil	23
Figura 6	Mecanismos de ação da proteína p12	30
Figura 7	Mecanismos de ação da proteína p13	31
Figura 8	Progressão do ciclo celular entre as fases G1 e S, na presença e na ausência da proteína p30 do HTLV	32
Figura 9	Portadores de doenças linfoproliferativas atendidos no Hospital Ophir Loyola no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2011	40
Figura 10	Portadores de leucemias atendidos no Hospital Ophir Loyola, por diagnóstico e idade, no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2011	42
Figura 11	Portadores de linfomas, atendidos no Hospital Ophir Loyola no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2011	43
Figura 12	Escolaridade dos portadores de doenças linfoproliferativas atendidos no Hospital Ophir Loyola no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2011	44
Figura 13	Atividade profissional dos portadores de doenças linfoproliferativas atendidos no Hospital Ophir Loyola no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2011	45
Figura 14	Procedência dos portadores de doenças linfoproliferativas atendidos no Hospital Ophir Loyola no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2011	46
Figura 15	Soroprevalência de HTLV em pacientes portadores de doenças linfoproliferativas atendidos no Hospital Ophir Loyola no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2011	48

- Figura 16 Presença de *Flower cell* em esfregaço hematológico de paciente soro-reagente 50
- Figura 17 Gel de agarose com produto da digestão enzimática de 159 pares de bases da região pX do genoma do HTLV-1 51

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Distribuição por sexo e idade dos portadores de doenças linfoproliferativas atendidos no Hospital Ophir Loyola no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2011.	41
Tabela 2	Estado civil dos portadores de doenças linfoproliferativas atendidos no Hospital Ophir Loyola no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2011	43
Tabela 3	Distribuição da profissão de agricultor por tipo de doença linfoproliferativa, nos pacientes atendidos no Hospital Ophir Loyola no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2011	45
Tabela 4	Frequência de óbitos/letalidade das neoplasias entre portadores de doenças linfoproliferativas atendidos no HOL no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2011	47
Tabela 5	Distribuição de resultados de sorologia para HTLV 1/2 de acordo com doença linfoproliferativa	48

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1	Principais proto-oncogenes	7
QUADRO 2	Principais genes supressores de tumor	8
QUADRO 3	Perfil de HLA associados ao desenvolvimento de LLTA PET/MAH	19

LISTA DE ABREVIATURAS

AP-1	Proteína Ativadora Transcricional
ATF	Fator Ativador de Transcrição
Bcl 2- B	Linfoma de Células B-2
cAMP	Adenosina 3',5' Monofosfato Cíclico
CD	Definição de diferentes receptores presentes na superfície dos linfócitos
CD4+	Linfócito T auxiliar
CDK	Cinase Dependente de Ciclina
CREB	Elemento de Resposta ao AMP Cíclico
CRS	Células <i>Reed-Sternberg</i>
CTL	Linfócito T citotóxico
DC	Célula Dendrítica
DHL	Desidrogenase Láctica
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
EDTA	Ácido Etilenodiaminotetracético
ELISA	Ensaio Imunoenzimático
GDP	Guanosina Difosfato
Glut-1	Transportador de Glicose 1
GM-CSF	Fator Estimulador de Colônias de Macrófagos e Granulócitos
GTP	Guanosina Trifosfato
HBZ	Proteína Codificada da Região pX do HTLV
HCV	Vírus da Hepatite C
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HLA	Antígeno Leucocitário Humano

HPV	Papiloma Vírus Humano
HSP	Proteínas de Choque Térmico
HSPG	Proteoglicanos de Heparan Sulfato
HTLV	Vírus Linfotrópicos de Célula T Humano
ICAM-1	Molécula de Adesão Intercelular
IEC	Instituto Evandro Chagas
IFN- γ	Interferon-gamma
IL-2	Interleucina 2
INCA	Instituto Nacional do Câncer
kDa	Kilodalton
LAT	Proteína Ligadora de Ativação nas Células T
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
LFA -1	Antígeno 1 Associado à Função Leucocitária
LH	Linfoma de Hodgkin
LLA	Leucemia Linfóide Aguda
LLC	Leucemia Linfóide Crônica
LLTA	Leucemia Linfoma de Células T
LNH	Linfoma Não Hodgkin
LTR	Longas Repetições Terminais
MAH	Mielopatia Associada ao HTLV-1
MHC	Molécula de Histocompatibilidade Principal
NF- $\kappa\beta$	Factor Nuclear kappa B
NK	Natural Killer
OMS	Organização Mundial de Saúde
p53	Gene Supressor de Tumor

pb	Pares de Bases
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
PET	Paraparesia Espática Tropical
QT	Quimioterapia
RAR α	Gene que codifica o receptor alfa do ácido retinóico
RB1	Gene do Retinoblastoma 1
RNA t	Ácido Ribonucleico Transportador
RNA m	Ácido Ribonucleico Mensageiro
RT	Radioterapia
SNC	Sistema Nervoso Central
SRF	Fator de Resposta ao Soro
Tax	Proteína Transativadora da Região pX
TNF	Fator de Necrose Tumoral

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
2	JUSTIFICATIVA	2
3	REVISÃO DE LITERATURA	4
3.1	BIOLOGIA DO CÂNCER	4
3.2	DOENÇAS LINFOPROLIFERATIVAS	8
3.2.1	Leucemia Linfóide Aguda	10
3.2.2	Leucemia Linfóide Crônica	11
3.2.3	Linfoma de Hodgkin	12
3.2.4	Linfoma não Hodgkin	13
3.3	VÍRUS LINFOTRÓPICO DE CÉLULAS DE T HUMANAS	14
3.3.1	Histórico	14
3.3.2	Biologia	15
3.3.3	Ciclo de replicação e patogênese viral	16
3.3.4	Imunologia da infecção pelo HTLV	17
3.3.5	Formas de transmissão viral	20
3.3.6	Epidemiologia	21
3.3.7	Doenças associadas	24
3.3.8	Leucemogênese pelo HTLV	27
4	OBJETIVOS	35
4.1	OBJETIVO GERAL	35
4.2	OBJETIVO ESPECÍFICO	35
5	METODOLOGIA	36
5.1	POPULAÇÃO DO ESTUDO	36
5.2	CASUÍSTICA	36
5.3	ANÁLISES LABORATORIAIS	36
5.3.1	Coleta de Material Biológico	36
5.3.2	Testes sorológicos	37
5.3.3	Análise Molecular	37
5.3.3.1	Extração de DNA genômico	37
5.3.3.2	Amplificação da β globina humana	37
5.3.3.3	Amplificação e genotipagem do HTLV	38
5.4	ANÁLISES ESTATÍSTICAS	39
5.5	NORMAS ÉTICAS	39
6	RESULTADOS	40
6.1	PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS PORTADORES DE DOENÇAS LINFOPROLIFERATIVAS	40
6.2	SOROPREVALÊNCIA PARA HTLV NOS PORTADORES DE DOENÇAS LINFOPROLIFERATIVAS	47
6.3	CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-LABORATORIAIS E SÓCIO-EPIDEMIOLÓGICAS DOS SORO-REAGENTES	49
6.4	ESTUDO MOLECULAR DO CASO REAGENTE PARA HTLV	50
7	DISCUSSÃO	52
8	CONCLUSÕES	62
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	63
	APÊNDICES	79
	ANEXOS	83

INTRODUÇÃO

Os retrovírus são vírus de RNA de fitas simples que após penetrarem nas células são convertidos, por ação de uma transcriptase reversa, em DNA de fita dupla (provírus) e se integram ao genoma celular do hospedeiro (BRASILEIRO-FILHO, 2006). No final dos anos 1970, os retrovírus ocuparam lugar de destaque na ciência devido à descoberta dos oncogenes celulares relacionados a eles (LOUREIRO, 2008).

Os vírus oncogênicos são importantes na pesquisa do câncer por duas razões distintas: em primeiro lugar, cerca de 20% da incidência mundial de câncer em humanos é atribuída à infecção por vírus; em segundo lugar, o estudo experimental de vírus causadores de câncer em humanos e animais tem aumentado a compreensão dos cânceres em geral. Em particular, oncogenes e genes supressores de tumor foram, inicialmente, identificados a partir da análise de vírus oncogênicos animais (WEISS, 2001).

A família *Retroviridae* compreende três gêneros: *Alfaretrovírus*, *Betaretrovírus*, *Deltavírus*. O Vírus Linfotrópico de Células T Humanas (HTLV) pertence à família *Retroviridae*, subfamília *Orthoretrovirinae*, gênero *Deltaretrovirus* (MURPHY et al., 1995, ICTV, 2011).

O Vírus Linfotrópico de Células T Humanas tipo 1 (HTLV-1) é endêmico em várias regiões do mundo e a área de mais elevada endemicidade encontra-se no sul do Japão; é deste país o maior volume de dados sobre aspectos epidemiológicos e clínicos associados à infecção pelo HTLV (TAJIMA, 1990). A infecção pelo HTLV-1 e pelo HTLV-2 encontra-se presente em todas as regiões

brasileiras, mas as prevalências variam de um estado para o outro (SANTOS et al., 2009).

Os HTLV-1 e o HTLV-2 podem ser transmitidos através de linfócitos infectados presentes no leite materno, durante relações sexuais, através de transfusões de sangue ou de hemocomponentes ou ainda através de agulhas e seringas compartilhadas por usuários de drogas injetáveis. Devido ao risco de transmissão parenteral pelo sangue e seus derivados, os testes de triagem para HTLV-1 e o HTLV-2 no sangue doado foram introduzidos no Japão em 1986 (OKOCHI et al., 1986); no Brasil essa triagem foi iniciada em 1993, através da Portaria nº 1376 do Ministério da Saúde (BRASIL,1993).

Como triagem para a infecção são utilizados os testes sorológicos, que testam a presença de anticorpos contra o vírus. Para confirmação, pode-se utilizar um método molecular como o *Western blot*, ou então, a técnica de reação em cadeia de polimerase (PCR), que detecta diretamente o material genético viral e possui elevada sensibilidade e especificidade (CARNEIRO-PROIETTI, 2002).

A infecção pelo HTLV-1 está associada com o desenvolvimento de doenças graves como Leucemia/Linfoma de Células T do Adulto (LLTA) (UCHIYAMA et al., 1977) e Paraparesia Espástica Tropical/ Mielopatia associada ao HTLV-1(PET/MAH) (OSAME et al., 1987), além de síndromes inflamatórias e complicações infecciosas (NASCIMENTO, 2009). A LLTA desenvolve-se após um longo período de latência, em cerca de 2-5% dos indivíduos infectados (TAJIMA, 1990).

2 JUSTIFICATIVA

O HTLV infecta cerca de 15 a 20 milhões de pessoas no mundo todo, sendo 2,5 milhões no Brasil (MARTINS-FILHO et al., 2005). Contudo as taxas de soroprevalência diferem de acordo com a área geográfica, a composição socioeconômica e os comportamentos de riscos individuais da população em estudo (LOPES CARNEIRO-PROIETTI, 2008).

A maioria dos estudos realizados em nosso país concentra-se na investigação da prevalência dos HTLV entre doadores de sangue, em populações indígenas, usuários de drogas intravenosas e gestantes. No caso do Estado do Pará, até o presente momento, não há estudos sobre a prevalência do HTLV-1 e do HTLV-2 entre indivíduos com doenças linfoproliferativas. Neste sentido, torna-se importante a identificação de casos positivos em portadores de doenças linfoproliferativas atendidos no Hospital Ophir Loyola (HOL), referência em oncologia no Estado do Pará.

A investigação da prevalência do HTLV em portadores de doenças linfoproliferativas é importante, não só para o conhecimento da associação entre o vírus e essas doenças, como também para que sejam tomadas medidas de prevenção de novas transmissões do vírus entre familiares de portadores, evitando novos casos de doenças associadas.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 BIOLOGIA DO CÂNCER

Epidemiologistas que estudam câncer têm observado que a sua prevalência no mundo tem aumentado de maneira significativa no último século. Acredita-se que esse resultado está relacionado, entre outros aspectos, com a industrialização e a urbanização ocorridas neste período, além do aumento de exposição a fatores de risco como o fumo, hábitos alimentares pouco saudáveis, exposição a tipos específicos de vírus, bactérias, parasitas, exposição a produtos químicos carcinogênicos no trabalho ou no meio ambiente (WARD, 2002; GARÓFOLO et al., 2004).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), as neoplasias são as principais causas de morte nos países desenvolvidos e a segunda causa de morte nos países em desenvolvimento (JEMAL et al., 2011). No Brasil, as estimativas para o ano de 2012, válidas também para o ano de 2013, apontam a ocorrência de aproximadamente 518.510 casos novos de câncer (BRASIL, 2011).

O início e a progressão de uma neoplasia é um processo de múltiplas etapas e envolve o acúmulo de alterações genéticas nas células, na qual se observa que o fenótipo maligno resultante dessa alteração é transmitido da célula alterada para as células filhas (ARRUDA et al., 2008).

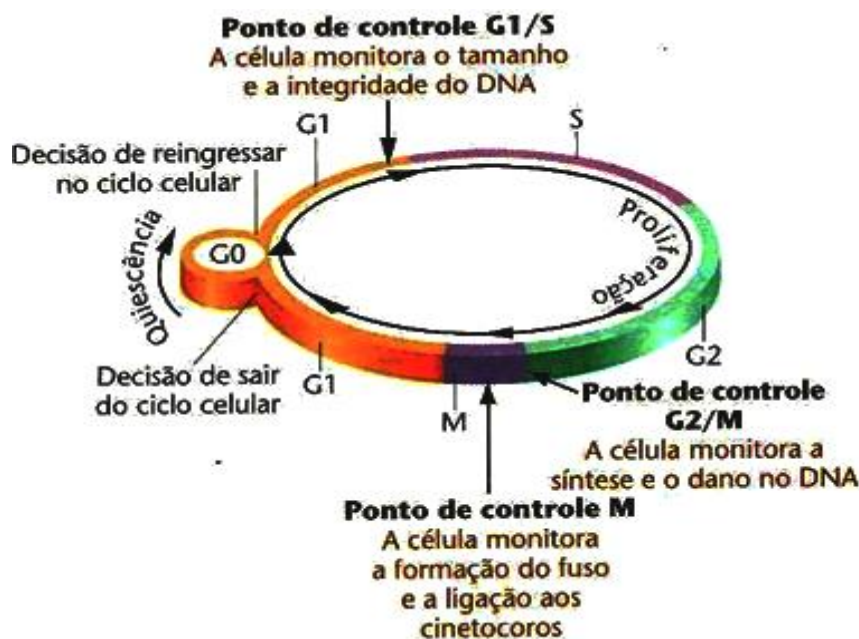
Diferentemente de outras doenças genéticas, o câncer é causado por mutações que ocorrem predominantemente em células somáticas, apenas 1% dos cânceres está associado a mutações na linhagem germinativa. Outra diferença entre o câncer e as outras doenças genéticas, é que eles, raramente surgem de uma só mutação (KLUG, 2010).

As células tumorais adquirem progressivamente habilidades que as distinguem das células normais, conforme alterações genômicas são acumuladas ao longo do tempo. Essas habilidades adquiridas, comuns a todas as neoplasias, são enumeradas a seguir: (i) autossuficiência de sinais proliferativos; (ii) insensibilidade a sinais inibitórios; (iii) potencial replicativo

ilimitado; (iv) escape dos mecanismos de apoptose; (v) angiogênese sustentada; (vi) invasão; (vii) metástases (LERARIO et al., 2005).

Durante o processo normal de divisão celular, existe constante exposição a agentes externos carcinogênicos, no entanto, o aparecimento de um clone de células tumorais é um evento relativamente raro. Isto ocorre porque a célula necessita romper uma série de barreiras fisiológicas para se tornar cancerígena. As barreiras mais primárias são os próprios pontos de controle do próprio ciclo celular, a passagem por estes pontos permite que a progressão em direção à divisão celular ocorra somente se as condições da célula estiverem perfeitas, o que inclui replicação de DNA completa e sem danos (Fig.1) (WARD, 2002).

Figura 1: Pontos de controle do ciclo celular.



Fonte: Adaptado de Klug et al., 2010.

A transição entre as fases do ciclo é regida pela oscilação na atividade de cinases denominadas CDKs (cinases dependentes de ciclinas) e as suas subunidades regulatórias, as ciclinas. Enquanto as CDKs estão presentes na maioria das células em níveis constitucionais, a síntese e degradação das ciclinas ocorrem somente em certas fases do ciclo celular. O acoplamento

cíclico, ativação e desacoplamento de complexos ciclina-CDK específicos são eventos-chave que dirigem o ciclo celular (DONANGELO & GADELHA, 2004). As ciclinas são extremamente importantes durante o ciclo celular e são divididas em quatro tipos: A, B, D e E (COLOMBO & RAHAL, 2008).

Como citado anteriormente o câncer, envolve danos genéticos e pode envolver dezenas, até centenas de genes por meio de mutações gênicas, quebras e perdas cromossômicas, ampliações gênicas, instabilidade genômica e mecanismos epigenéticos (DANTAS et al., 2009).

Os genes são compostos por moléculas de DNA, no núcleo celular eles especificam sequências de aminoácidos que devem ser ligados uns aos outros para formar determinada proteína, que deverá realizar a função biológica do gene. Quando um gene é ativado, a célula responde sintetizando a proteína codificada. Mutações em um gene podem perturbar a célula, alterando a quantidade de proteína ou a atividade dessas (RIVOIRE et al., 2006).

Os genes que participam da formação de tumores malignos são, principalmente, os que nas células normais estão envolvidos com o controle do ciclo celular, reparação do DNA danificado e no processo de apoptose. Os principais grupos de genes envolvidos nesse processo são os proto-oncogenes e os genes supressores de tumor (LOPES et al., 2002).

Os proto-oncogenes codificam fatores de transcrição que estimulam a expressão de outros genes, de moléculas de transdução de sinais que estimulam a divisão celular e de reguladores do ciclo celular que movem a célula no ciclo celular. Quando um proto-oncogene está mutado ou se expressa de modo aberrante, contribuindo para o desenvolvimento de câncer, ele se torna conhecido como oncogene - um gene causador de câncer (Quadro 1) (KLUG, 2010).

Quadro 1: Principais proto-oncogenes.

Proto-oncogene	Função normal	Alteração cancerígena
Ha-ras	Molécula de transdução de sinais- liga-se a GTP/GDP	Mutações pontuais
c-erb	Receptor transmembrânico de fator de crescimento	Amplificação gênica, mutações pontuais.
c-myc	Fator de transcrição; regula ciclo celular, diferenciação apoptose	Translocações, ampliações, mutações pontuais
c-kit	Tirosino-quinase; transdução de sinal	Mutação
RAR α	Fator de transcrição dependente de hormônio; diferenciação	Translocações cromossômicas
E6	Gene codificado pelo HPV; inativa p53	Infecção por HPV
Ciclina	Ligam-se a CDKs, regulam o ciclo celular	Amplificação gênica, super-expressão
CDK 2, 4	Quinases dependentes de ciclina; regulam o ciclo celular.	Super-expressão, mutação.

Fonte: Adaptado de KLUG et al., 2010.

Os oncogenes produzem um fenótipo dominante de câncer, ou seja, a alteração de apenas um alelo cromossômico é suficiente para produzir o efeito celular que desencadeará um crescimento descontrolado (JURACH, 2003).

Os genes supressores de tumor são aqueles cujos produtos, normalmente, regulam os pontos de controle do ciclo celular e dão início ao processo de apoptose. Nas células normais, as proteínas codificadas por esses genes interrompem a progressão do ciclo celular em resposta a um dano ao DNA ou a sinais de supressão de crescimento vindos do ambiente extracelular (Quadro 2) (KLUG et al., 2010).

Quadro 2: Principais genes supressores de tumor.

Supressor de tumor	Função normal	Alteração cancerígena
p53	Controle ciclo celular; apoptose.	Mutação, inativação por produtos oncogênicos virais.
RB1	Controle ciclo celular, liga-se a E2F.	Mutação, deleção, inativação por produtos oncogênicos virais.
APC	Interação célula a célula	Mutação
Bcl2	Regulação da apoptose	Super-expressão bloqueia apoptose
BRCA2	Reparação DNA	Mutações pontuais

Fonte: Adaptado de KLUG et al., 2010.

Esses genes precisam ter dois alelos alterados para induzir o câncer. A perda de uma cópia do gene decorre de mutação, enquanto a segunda cópia é perdida por deleção do outro alelo, o que se denomina perda de heterozigidade. A perda de um alelo pode ser herdada ou adquirida. O indivíduo heterozigoto para um gene supressor de tumor não tem neoplasia, mas apresenta risco maior de desenvolver um tumor (LIMA et al., 2006).

3.2 DOENÇAS LINFOPROLIFERATIVAS.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) realizou em 2008 uma reavaliação da classificação das neoplasias hematológicas (Anexo A) e propôs novas alterações nos grupos das doenças mieloproliferativas, mielodisplásicas, leucemias mieloides agudas, neoplasias de células precursoras de linfócitos B e linfócitos T, neoplasias de linfócitos B, linfócitos T e *Natural Killer* (NK) (JAFFE et al., 2008).

Os novos conhecimentos da biologia dos processos linfoproliferativos, como consequência de estudos multidisciplinares, imunológicos, moleculares e genéticos, associados à melhor compreensão da clínica e quadro morfológico, permitiram, nos últimos anos, grandes avanços no entendimento da natureza desses processos, contribuindo muito para a classificação das entidades clinicopatológicas (PAES et al., 2002).

As doenças linfoproliferativas são um grupo heterogêneo de doenças malignas que acometem o tecido linfoide, decorrentes da proliferação e acúmulo de linfócitos anormais em diferentes estágios de diferenciação. As neoplasias linfoides compreendem doenças que apresentam características clínicas e morfológicas bastante variáveis. Elas se originam de linfócitos das linhagens T, B ou NK que podem estar em diferentes estágios de maturação (ZAGO et al., 2004).

A proliferação descontrolada de células leucêmicas resulta de uma expansão clonal de uma única célula-tronco que sofreu uma série de alterações genéticas, que se acumulam em um único clone celular, o que confere vantagem proliferativa em relação às demais células e impede seu processo de diferenciação. Em decorrência dessa proliferação, as células leucêmicas inibem a produção das células sanguíneas normais, como os leucócitos, os eritrócitos e as plaquetas. Além disso, devido a não funcionalidade das células leucêmicas, os indivíduos afetados, além de sofrerem de anemia e distúrbios hemorrágicos, são mais suscetíveis às infecções (LICÍNIO & SILVA, 2010).

A Leucemia Linfóide Aguda (LLA) afeta linhagens celulares imaturas ou células blásticas, e quando não diagnosticadas e tratadas, resultam em rápida debilidade no estado geral do indivíduo (SANTOS et al., 2003). Caracteriza-se pela proliferação clonal acompanhada de bloqueio maturativo (anaplasia) variável, o que possibilita a existência de diferentes subtipos de leucemias. Já na Leucemia Linfóide Crônica (LLC), a proliferação clonal não está associada inicialmente a um bloqueio maturativo. Assim, a população celular diferencia-se e amadurece, embora haja graus variáveis de displasia, o que compromete funcionalmente a população celular afetada (ANJOS et al., 2000).

Os linfomas também estão incluídos no grupo de doenças linfoproliferativas. Correspondem a doenças tumorais que tem origem em linfócitos localizados nos gânglios linfáticos ou linfonodos. A partir dessa localização as células linfocitárias malignas podem se propagar a outros tecidos e órgãos e, finalmente, disseminarem-se também pelo sangue (fase leucêmica) e acabarem por infiltrar a medula óssea (VERRASTRO, 2006). São

classificados em Linfoma de Hodgkin e Linfoma não- Hodgkin (BARCELOS et al., 2009). Há diferenças entre esses dois grupos de linfomas quanto ao aspecto clínico, etiopatogenia, quadro anatômico, resposta à terapêutica e evolução da doença (LORENZI, 2006).

3.2.1 Leucemia Linfoide Aguda (LLA)

O pico de incidência de LLA ocorre entre 2 e 4 anos de idade, sendo maior a incidência para a etnia branca e para o sexo feminino (BRAGA, 2007). Em pacientes adultos, essa é uma doença muito sensível à quimioterapia inicial, mas geralmente fatal (ZAGO et al., 2004). A LLA pode ser classificada em três subtipos: L1 (mais comum na infância – 80%), L2 (mais comum no adulto – 70%) e L3 (menos comum – menos de 5% e com pior prognóstico).

A etiologia da LLA é controversa, embora sejam enfatizados como possíveis causas efeitos da radiação, fatores genéticos associados, imunológicos, exposição a drogas anti-neoplásicas e algumas viroses (SOUSA & ESCOBAR, 2002).

Na LLA as células malignas proliferantes deixam de responder à ação controladora dos fatores estimuladores e inibidores da hematopoiese normal, elas se tornam independentes e permanecem eternizadas numa fase de maturação que varia de um caso a outro (VERRASTRO, 2004).

A abordagem inicial do diagnóstico de LLA consiste no exame citomorfológico do sangue periférico e da medula óssea. O diagnóstico da LLA é confirmado quando se encontra 25% ou mais de linfoblastos na medula óssea. O estudo imunofenotípico eleva para 99% o percentual de casos corretamente classificados, permitindo identificar a linhagem celular (T ou B) e os diferentes estágios de maturação da célula. Aproximadamente 20% dos casos são de origem de célula T e 75%, precursores de células B (FARIAS & CASTRO, 2004).

A LLA da linhagem celular T é considerada uma neoplasia bastante agressiva e que se caracteriza por ter: contagem leucocitária elevada, quantidade considerável de células blásticas circulantes, possível comprometimento do SNC e frequente aumento da massa mediastínica (o que

pode causar dificuldade respiratória, observada ao diagnóstico) (MANSUR, 2008).

Os sintomas clínicos da LLA são devidos à supressão da hematopoese na medula óssea. O sintoma mais comum é a anemia, que se manifesta com palidez, fraqueza, cansaço excessivo, hemorragias, assim como, petéquias, equimoses e epistaxes ocorrem em 2/3 dos pacientes. Neutropenias, devido à infiltração da medula óssea, podem levar a uma maior predisposição a infecções bacterianas. Linfadenopatia e esplenomegalia podem ser vistas em 3/4 dos pacientes e hepatoesplenomegalia em 1/2 dos casos (ECKER et al., 2009).

3.2.2 Leucemia Linfoide Crônica (LLC)

Essa doença linfoproliferativa é relativamente rara em nosso meio, caracterizando-se por um quadro clínico benigno, evolução lenta e grande leucocitose no sangue. A leucocitose é causada por aumento acentuado de linfócitos de tipo maduro, com raras formas blásticas (linfoblastos) e formas intermediárias (pró-linfócitos) circulantes. Em mais de 90% dos casos a LLC é do tipo B e em raríssimos casos é do tipo T (VERRASTRO, 2006).

Na LLC, observa-se maior prevalência familiar. Sabe-se que a chance de aparecimento dessa doença é três vezes mais frequente entre parentes de primeiro grau do que entre pessoas sem parentesco. Ocorre, geralmente, em pacientes com idade acima dos 50 anos, com aumento da incidência à medida que avança a idade. Raramente ocorre antes dos 40 anos, sendo uma doença que não é descrita em crianças ou adolescentes (HAMERSCHLAK, 2008).

Alguns casos de LLC são diagnosticados, quase que por acaso, após realização de um exame hematológico, sem que haja sintomatologia clínica alguma. Outras vezes, o quadro clínico é severo, ocorrendo anemia grave, icterícia, hepatoesplenomegalia e adenomegalia generalizada (LORENZI, 2006).

Cerca de 80% dos casos de LLC apresentam alterações genômicas detectadas por *hibridização in situ*. Destas, as mais comuns são a deleção de 13q, a deleção de 11q, a trissomia de 12 e a deleção de 17p (GARICOCHEA,

2005). As alterações no gene supressor de tumor, p53, são descritas em 10 a 15% dos casos de LLC e ocorrem na posição p13.3 do cromossomo 17. O gene p53 induz à permanência no ciclo celular das células com dano do DNA, permitindo seu reparo ou levando à apoptose as células lesadas irreversivelmente (OLIVEIRA, 2002).

3.2.3 Linfoma de Hodgkin (LH)

O Linfoma de Hodgkin (LH), também conhecido como doença de Hodgkin, pode ser definido como uma neoplasia linfóide caracterizada por proliferação de células neoplásicas de morfologia variável, denominadas células de *Reed-Sternberg* (CRS), imersas em substrato celular característico, de aspecto inflamatório (Fig.2) (ZAGO et al., 2004).

Figura 2: Célula de *Reed-Sternberg* binucleada, com o clássico aspecto em olho de coruja.



Fonte: Disponível em: <http://anatpat.unicamp.br/nptlinfoma4.html>

A origem das células de *Reed-Stenberg* é controversa, pois, praticamente todas as células do sistema imune já foram consideradas células precursoras das CRS. Recentemente, definiu-se como sendo de origem linfóide, porém, um grande debate se abriu em relação à linhagem, se as mesmas são de linfócitos T ou de linfócitos B. Estudos moleculares mostraram que, na maioria dos casos, as células malignas são derivadas de células B do

centro germinal, enquanto, em poucos casos, as CRS mostraram originar-se a partir de células T (BARCELOS et al., 2009).

3.2.4 Linfomas não Hodgkin (LNH)

Os Linfomas não Hodgkin (LNH) constituem grupo heterogêneo de neoplasias originadas da proliferação clonal de linfócitos B, T e células NK (LORENZI, 2006).

Do ponto de vista clínico, os LNH podem ser divididos em dois grandes grupos: indolentes e agressivos. Os Linfomas indolentes são aqueles que apresentam evolução lenta com linfadenomegalias não dolorosas de crescimento progressivo, esplenomegalia e freqüente comprometimento da medula óssea, resultando em citopenias no sangue periférico. Os Linfomas agressivos são aqueles que apresentam linfadenomegalia ou tumoração extranodal com evolução rapidamente progressiva, podendo levar ao óbito em semanas se não forem rapidamente tratados (COLLEONI & INAOKA, 2007).

Os LNH correspondem a 4% de todas as neoplasias humanas, e a sua incidência vem aumentando em todo o mundo. Algumas das possíveis causas do aumento da incidência são: maior número de diagnósticos precoces de linfomas indolentes, aumento da população de imunodeprimidos (secundariamente a transplantes de órgãos e à infecção pelo HIV) e envelhecimento da população. A incidência dos LNH é pouco maior no sexo masculino do que no feminino, sendo a idade mediana para apresentação em torno de 50 anos. Em geral, a incidência em caucasianos é maior do que em negros ou asiáticos (COLLEONI, 2009).

Alguns agentes infecciosos desempenham papel importante na patogênese de determinados tipos de LNH. Estão associados ao desenvolvimento de LNH, exposições a agentes infecciosos, como o vírus *Epstein Barr* (EBV), o Vírus Linfotrópico de Células T Humanas (HTLV), Herpes vírus humano-8 (HHV-8) e vírus da hepatite C (HCV). Por último registra-se o agente bacteriano *Helicobacter pylori*, como agente infeccioso associado ao LNH (ESTEVINHO, 2004).

Existe maior incidência de LNH em indivíduos que manipulam solventes orgânicos como pintores, mecânicos, trabalhadores rurais, trabalhadores da indústria química, trabalhadores da indústria de petróleo, borracha e plásticos. Há também maior incidência em indivíduos que manipulam substâncias químicas como organofosforados, benzeno, tetracloreto de carbono, preservantes de madeira e tintura de cabelo ou que se submeteram à quimioterapia (QT) e radioterapia (RT) no passado (COLLEONI & INAOKA, 2007).

3.3 VÍRUS LINFOTRÓPICO DE CÉLULAS T HUMANAS

3.3.1 Histórico

O Vírus Linfotrópico de Células T Humanas Tipo 1 (HTLV-1) foi o primeiro retrovírus humano descrito. Foi isolado pela primeira vez em 1980, nos Estados Unidos (POIEZ et al., 1980); em 1982, foi isolado um segundo tipo de HTLV, a partir de um paciente com tricoleucemia. Métodos de cultivo *in vitro* e caracterização biológica e molecular desses agentes evidenciaram que se estava diante de dois agentes relacionados, porém distintos, que passaram a ser denominados HTLV-1 e HTLV-2 (KALYANARAMAN et al., 1982).

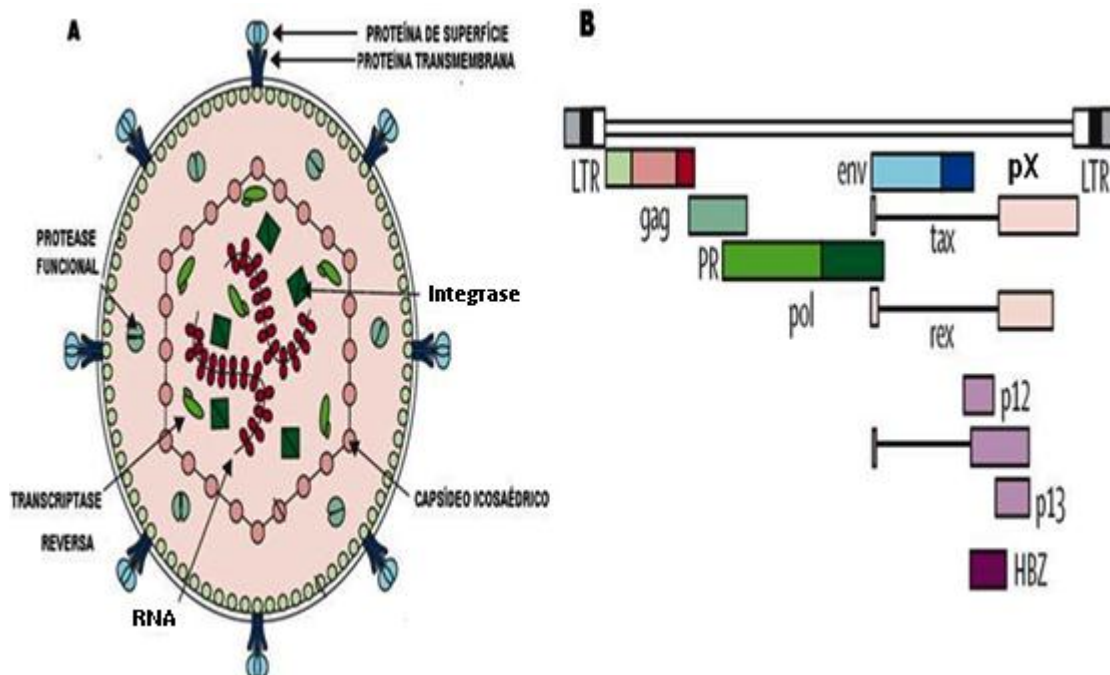
Os HTLV-1 e HTLV-2 têm propriedades biológicas similares e tropismo por linfócitos T, porém, o HTLV-1 infecta preferencialmente linfócitos TCD4+, também pode infectar linfócitos B, monócitos, células dendríticas e células endoteliais, enquanto o HTLV-2 tem tropismo para linfócitos T CD8+ (KOYANAGI et al., 1993).

Em 2005, foram descritos dois novos tipos de HTLV, HTLV-3 e HTLV-4, em populações do sul de Camarões, no continente africano, que têm contato com primatas não humanos. Ainda não se sabe se esses novos tipos podem ser transmitidos entre seres humanos e se são capazes de desencadear doenças em seus portadores, como ocorre com o HTLV-1 (CALATTINI et al., 2005.; WOLFE et al., 2005).

3.3.2 Biologia

O HTLV é um vírus envelopado que possui, no interior de seu capsídeo, duas cópias de RNA de fita simples, de polaridade positiva, associada a uma molécula de RNAt (RNA transportador), que serve como iniciador para a síntese de DNA. Além disso, contém ainda as enzimas transcriptase reversa, integrase e protease. O genoma do HTLV, varia de 8952 pb a 9032 pb, possuindo os genes gag, pol e env, os quais codificam proteínas estruturais, flanqueados por duas sequências denominadas sequências terminais repetidas (Long Terminal Repeats- LTRs). Tais sequências contêm os promotores virais e outros elementos reguladores. O genoma do HTLV também contém a região pX, que codifica as proteínas reguladoras Tax, Rex, HBZ, p12, p13, p30 e p21, as quais estão relacionadas com a oncogenicidade viral e proliferação das células infectadas (MATSUOKA et al., 2005) (Figura 3).

Figura 3: A- Estrutura do vírus HTLV-1; B-Genoma viral.



Fonte: Adaptado de Verdonck et al., 2007.

3.3.3 Ciclo de replicação e patogênese viral

A propagação do vírus acontece da célula infectada para a célula não infectada através de sinapses virológicas, onde o RNA viral e outros componentes virais se transferem em forma de complexos para a célula não infectada, sem a necessidade de produção e liberação de partículas virais (IGAKURA et al., 2003).

A entrada do retrovírus na célula alvo envolve a interação da glicoproteína Env (subunidade SU- gp46 e proteína transmembrana- gp21) com pelo menos um receptor da célula hospedeira. Para que a infecção ocorra, as moléculas de superfície celular devem ligar-se especificamente ao envelope viral e essa ligação deverá conduzir a formação da sinapse virológica (JONES et al., 2005).

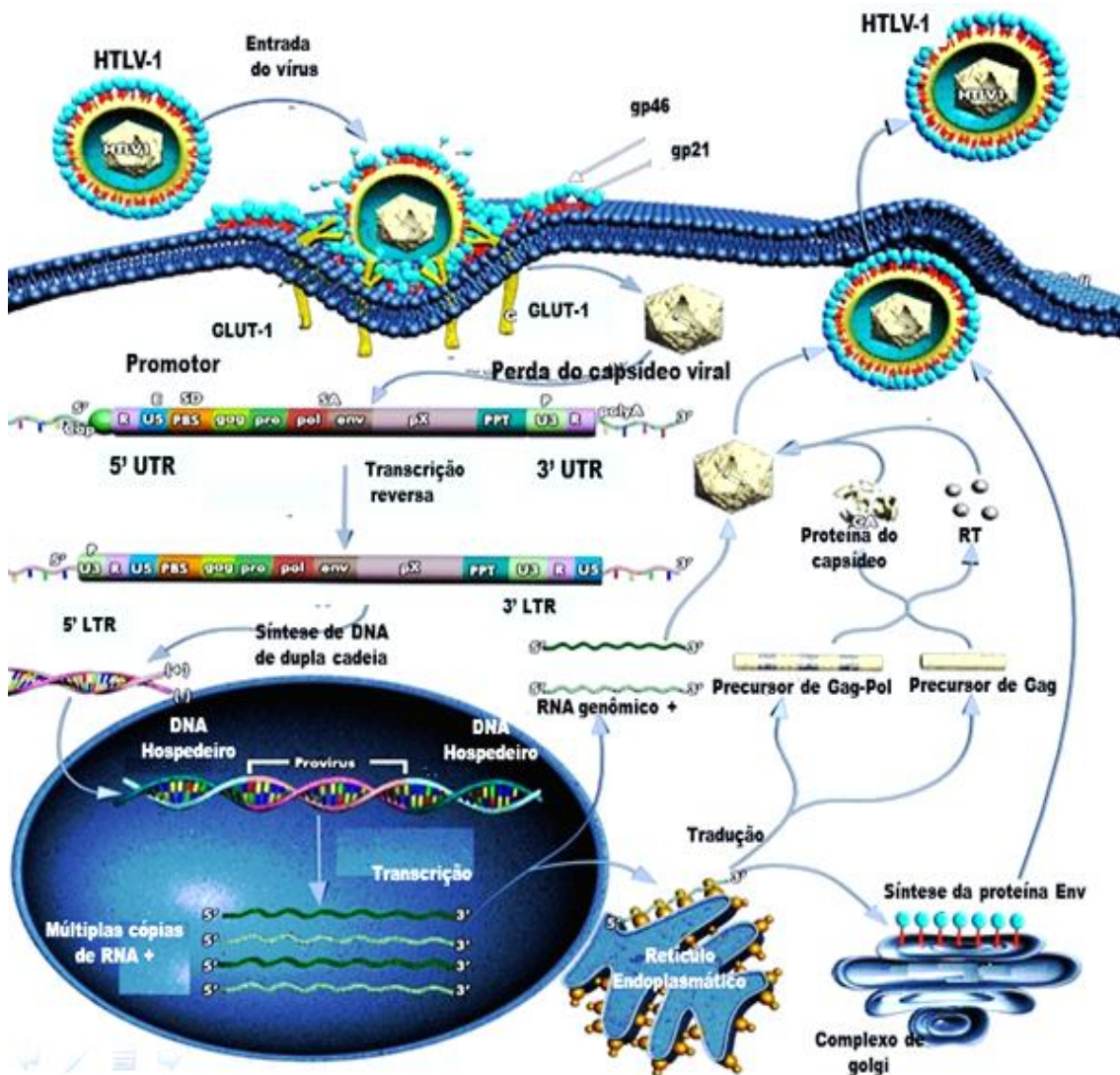
Três moléculas, transportador de glicose (GLUT-1); proteoglicanos de heparan sulfato (HSPG); neuropilina 1 (proteína transmembrânica de 140 KDa), são essenciais para a interação entre o envelope do HTLV com a membrana da célula. Tem sido sugerido que o vírus primeiro interage com complexos de HSPG, formando um complexo com neuropilina-1 e com GLUT-1 na superfície da célula não infectada, antes da fusão do vírus com essa célula (JONES, 2011).

Outro mecanismo importante na transmissão viral é a ação da proteína p8, que interage com molécula de adesão LFA-1 e molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1), reforçando a conjugação entre células T e aumentando a transmissão viral (NEJMEDDINE et al., 2009; YASUNAGA & MATSUOKA, 2011).

O ciclo da replicação viral ocorre em duas fases: a primeira fase inclui adesão do vírus à membrana da célula hospedeira, entrada do vírus no citoplasma, transcrição reversa do RNA viral em DNA de fita dupla, transferência do DNA viral para o núcleo, e integração do DNA ao genoma da célula hospedeira na forma de provírus. A segunda fase consiste na síntese e processamento do genoma (RNAm) e de proteínas virais, utilizando sistemas

da célula hospedeira e em algumas ocasiões utilizando produtos específicos de genes virais (Fig. 4) (SHAH et al.,1986).

Figura 4: Representação esquemática da replicação do HTLV-1



Fonte: Adaptado de: www.qiagen.com/geneglobe/pathwayview.aspx?pathwayID=229.

3.3.4 Imunologia da infecção pelo HTLV

O HTLV-1 é um retrovírus que altera funcionalmente células que são importantes para a regulação do sistema imunológico. Inicialmente, o HTLV-1 infecta linfócitos T e se incorpora ao genoma celular; em seguida as proteínas regulatórias alteram as vias de ativação e morte celular facilitando a progressão da infecção, finalmente o HTLV-1 induz uma forte resposta antiviral, incapaz, entretanto, de eliminá-lo (SOUZA-MACHADO et al., 2003).

Existem várias populações de células que apresentam atividade citolítica contra células infectadas pelo HTLV, como por exemplo, as células dendríticas (DC), *natural killer* (NK) e os linfócitos T CD8+ citotóxicos (CTL) (SATO et al., 2011).

As DC são especializadas na captura e apresentação de antígenos para os linfócitos, são consideradas uma ponte entre a imunidade inata e a adaptativa, por serem atraídas e ativadas por elementos da resposta inata e viabilizarem a sensibilização de linfócitos T(LT) da resposta imune adaptativa. Residem em tecidos periféricos, como pele, fígado e intestino, onde capturam antígenos e se tornam ativadas, migrando para os linfonodos regionais, nos quais processam e apresentam antígenos protéicos ou lipídicos aos LT (CRUVINEL et al., 2010).

O principal papel da DC é secretar níveis maciços de interferons após exposição ao vírus (COLISSON et al., 2010). Os interferons inibem a disseminação da infecção viral de vários modos: induzem à expressão de MHC da classe I, aumentando o nível de apresentação de antígenos às células T CD8 pelas células infectadas e potencializam a atividade lítica das células NK (PARHAM, 2001). Sato et al. (2011) sugerem que as DC infectadas pelo HTLV tem capacidade reduzida de produzir interferons, diminuindo a eficácia da resposta inata do portador do vírus.

As células NK têm grande importância na resposta imune inata contra vírus, pois, são capazes de eliminar células infectadas por esse patógeno. A interação com a célula parasitada somada ao sinal proveniente das citocinas inflamatórias induz a célula NK a liberar seu conteúdo citolítico de perforinas e granzimas que levarão à morte da célula infectada (LORENZI, 2011).

Sugere-se que células infectadas pelo HTLV desencadeiam alterações em marcadores de superfície celular, como por exemplo, redução da expressão de moléculas de adesão (ICAM-1) o que resulta em menor adesão das NK as células CD4 infectas pelo HTLV (JOURNO & MAHIEUX, 2011; SATO et al., 2011).

As células citotóxicas CD8+(CTL) têm a capacidade de reconhecer as células infectadas, eliminando-as por indução de apoptose ou pela liberação de proteínas citolíticas como a perforina (LORENZI, 2011). Na infecção pelo HTLV-1, as CTL destroem as células CD4+ infectadas controlando a carga proviral, sendo, portanto, um dos principais reguladores da infecção. Todavia, foi mostrado que, durante a infecção pelo HTLV-1, as CTL também podem ser infectadas; em consequência, essas CTL se programam para a apoptose e, assim, limitam a defesa antiviral (BRAND et al., 2009).

A variação na eficácia da resposta CTL é uma das maiores determinantes da variação interindividual na carga proviral dentro da população de pacientes PET/MAH (SHARRÓN et al., 2009).

Polimorfismos dos alelos HLA determinam a resposta imunológica ao HTLV e o desenvolvimento de patologias associadas ao vírus. Análises filogenéticas revelaram que os alelos HLA-A*26/ HLA-A36* estão associados ao desenvolvimento de LLTA e os alelos HLA-A*24/ HLA-B*07, HLA-DRB1*0101 estão associados ao desenvolvimento de PET/MAH (SONODA et al., 2011) (Quadro 3).

Quadro 3: Perfil de HLA associados ao desenvolvimento de LLTA e PET/MAH.

Alelos	LLTA (Etnia)	PET/MAH (Etnia)
A*24	+	+++ (Japoneses)
A*26	+++ (Japoneses)	+
A*36	+++ (Afro-caribenhos)	+
B*07	+	+++ (Japoneses)
B*4002/6	+++ (Japoneses)	+
B*4801	+++ (Japoneses)	+
DRB1*0101	+	+++ (Japoneses, Iranianos, Brasileiros, Afro-caribenhos).
DRB1*0901	+++ (Japoneses)	

+ baixa associação; +++ forte associação. (Adaptado de Sonoda et al., 2011)

O intervalo entre o contágio e a soroconversão depende da via de infecção e da carga viral. Em receptores de produtos sanguíneos infectados pelo HTLV-1, a média do período de janela imunológica tem sido estimada em torno de 51 dias. No entanto, em crianças infectadas por suas mães, os anticorpos para HTLV-1 desenvolveram-se cerca de três anos após o nascimento. Em indivíduos infectados por contato sexual, o momento exato da conversão é desconhecido, embora um intervalo de mais de três anos tenha sido descrito (VRIELINK, 2004).

3.3.5 Formas de transmissão viral

A transmissão do HTLV é menos eficiente que a do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), devido à baixa carga viral e ao fato da infecção ser dependente do contato célula/célula (SANTOS & LIMA, 2005).

A transmissão do HTLV pode ocorrer, principalmente por duas vias: a) horizontal (contato sexual) e parenteral; b) vertical (da mãe para o filho, caracterizada por transmissão transplacentária, durante o parto e pela amamentação) (MORIUCHI & MORIUCHI, 2004; GINZBURG et al.,1985; YOSHINAGA et al.,1995).

Os fatores de risco comportamentais que aumentam a transmissão por via sexual estão associados a um longo tempo de relacionamento, sexo desprotegido, a carga proviral do parceiro infectado, além disso, a infecção é mais frequentemente transmitida do homem para a mulher (ROUCOUX et al., 2005). Presume-se que a infecção adquirida através da atividade sexual seja consequência dos linfócitos infectados presentes no sêmen e na secreção vaginal. Estudo realizado por Moriuchi & Moriuchi (2004) indica que fatores presentes no fluido seminal, como prostaglandina E2, lactoferrina e o fator de transformação do crescimento, favorecem a replicação *in vitro* do HTLV.

Na transmissão vertical pelo aleitamento materno, o tempo que a criança é amamentada está associado diretamente com a possibilidade de transmissão do HTLV-1, em razão da grande quantidade de células-T infectadas presentes no leite e da quantidade de anticorpos anti-HTLV maternos (HIRATA et al., 1992; LOPES & CARNEIRO-PROIETTI, 2008).

Sabe-se, no entanto, que crianças não amamentadas também podem adquirir a infecção de modo vertical, provavelmente, pela transmissão por via transplacentária ou pela contaminação do feto no canal do parto (HORI et al., 1995; FIGUEIRÓ-FILHO et al., 2005; BITENCOURT et al., 2006). A rota de transmissão transplacentária tem sido sustentada pelo isolamento de HTLV em linfócitos presentes no sangue do cordão umbilical de crianças de mães infectadas (BLATTNER et al., 1986), porém, outro estudo indicou que a placenta pode ser infectada mas, em geral o HTLV não alcança o feto e o mecanismo provável deve ser a apoptose das células da vilosidade placentária, induzida pelo próprio vírus (KATAMINE et al., 1994).

A transmissão parenteral é observada através do uso comum de objetos contaminados com sangue entre usuários de drogas endovenosas ou pela transfusão de hemocomponentes celulares, sendo que a via mais eficaz de transmissão transfusional ocorre através da veiculação de linfócitos infectados. No passado, isso ocorria principalmente através da transfusão de sangue não testado para HTLV-1 e HTLV-2 (LOPES & CARNEIRO-PROIETTI, 2008).

3.3.6 Epidemiologia

Não há consenso sobre a origem do HTLV-1 e HTLV-2. Tem sido sugerido que a infecção em humanos se originou na África e foi levada para as ilhas do Caribe pelo tráfico de escravos, e para o Japão pela tripulação africana dos navios portugueses – e também pelo tráfico de escravos – nos séculos XVI e XVII. Enquanto o tipo 1 tem uma distribuição por todo o mundo, o tipo 2 parece ser um vírus predominante no hemisfério ocidental (CATALAN-SOARES et al., 2001).

Mais de duas décadas após a identificação do HTLV-1 foi possível descrever um evidente padrão epidemiológico: tendência à agregação em diferentes áreas geográficas no mundo; variação de prevalência em regiões geográficas distintas; aumento da prevalência com a idade; maior soroprevalência no sexo feminino; agregação familiar da infecção e de patologias relacionadas ao vírus (CATALAN-SOARES et al., 2004).

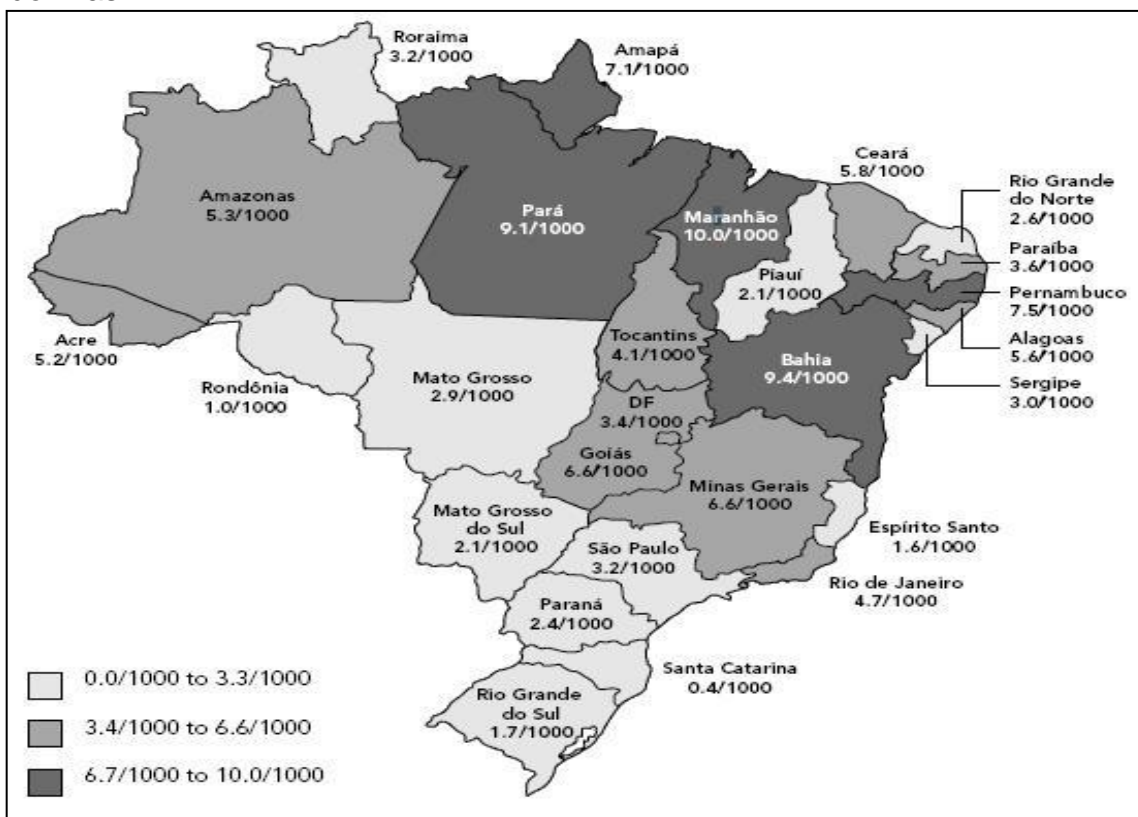
Vários investigadores encontraram evidência dessa agregação e consideraram a possibilidade de outros fatores, além das vias naturais de transmissão, para justificar as altas taxas de prevalência intra-familiares: fatores genéticos, como por exemplo, perfil dos antígenos leucocitários humanos (HLA), conferindo proteção ou predisposição para o desenvolvimento de patologias relacionadas ao HTLV-1; fatores relacionados ao vírus, tais como carga proviral e virulência; fatores ambientais e práticas culturais (ARANGO et al., 1998; KAJIYAMA et al., 1986; SONODA et al., 1996).

As áreas do mundo com as maiores taxas de prevalência para HTLV-1 incluem sudoeste do Japão, vários países da África Subsaariana, América Central, América do Sul e áreas localizadas no Irã e na Melanésia (DAL-FABRO et al., 2008).

O HTLV-2 tem sido encontrado em maior frequência entre usuários de drogas endovenosas nos Estados Unidos e na Europa, e entre populações nativas das Américas: índios Seminolas, na Flórida; Navajos e Pueblos, no Novo México; Guaymis, no Panamá; no Brasil, entre os índios Caiapós e Krahos, que vivem nos Estados do Pará e de Goiás, Wayuus, Guahibos e Tunebos, na Colômbia; Tobas e Matacos, na Argentina. No continente africano foi encontrado entre Pigmeus e na Ásia entre os Mongóis. O interessante achado de alta prevalência de infecção em comunidades indígenas isoladas de várias regiões do continente americano parece indicar que o HTLV-2 convive com a espécie humana desde tempos ancestrais (SEGURADO, 2005).

Nas Américas, as maiores taxas de prevalência para o HTLV são encontradas em alguns países do Caribe, como Jamaica e Trinidad e Tobago. Taxas de soroprevalência um pouco menores são encontrados em vários países da América do Sul, incluindo Brasil e Colômbia. No Brasil, ele está presente em todos os Estados em que foi pesquisado, com prevalências variadas (Fig.5) (CARNEIRO-PROIETTI et al., 2006).

Figura 5: Taxa de prevalência de HTLV-1 e HTLV-2, em doadores de sangue expressos em /1000 doações nas capitais de 26 estados e do Distrito Federal do Brasil.



Fonte: Catalan-Soares et. al (2005).

O HTLV foi descrito primeiramente no Brasil em 1986 em uma comunidade japonesa residente em Campo Grande, Mato Grosso do Sul, com soroprevalência de 13%, sendo a maioria dos indivíduos oriundos de *Okinawa*, sul do Japão (KITAGAWA et al., 1986 apud LOUREIRO, 2008, p. 41).

Estudo realizado por Nakauchi et al. (1990), investigando a prevalência de anticorpos para HTLV-1 em 137 amostras de soro de duas populações da região Amazônica do Brasil, utilizando ensaio imunoenzimático (ELISA), detectaram soropositividade em 43 (31,4%) amostras. Delgado et al. (2005) pesquisando a prevalência de HTLV no Amazonas entre 399 amostras de soro das etnias *Apurinã*, *Kanamari*, *Deni*, *Jamamadi*, *Kulina*, *Murã-Pirahã*, *Paumari* e *Zulu-A'há*, encontraram 3 (0,75%) amostras positivas pelo ELISA. Quando essas amostras foram submetidas ao *Western blot*, duas foram negativas e uma indeterminada.

Um estudo para determinar a prevalência do HTLV entre 353 indivíduos com distúrbios neurológicos no Estado do Pará, através da realização de

ELISA, encontrou prevalência geral de anticorpos específicos para HTLV em 8,8 % (31/353) (LIMA, 2006).

Inquérito realizado em amostras de soro obtidas de 379 doadores de sangue do Centro de Hemoterapia do Pará (HEMOPA) positivas quanto à presença de anticorpos para HTLV, foram examinadas no Instituto Evandro Chagas (IEC) visando-se à confirmação dos resultados. O exame em duplicata de cada soro, pelo método ELISA, exibiu positividade em 112 (29,5%) dos espécimes previamente caracterizados como reativos na triagem inicial. Tais amostras também se revelaram positivas à análise pelo procedimento de *Western blot*, com presença de anticorpos para HTLV-1, HTLV-2 e resposta indeterminada em 66 (59%), 15 (13%) e 31 (28%) indivíduos, respectivamente (LIMA et al., 1999).

Vallinoto et al. (2004), ao investigarem 168 imigrantes Japoneses, residentes no município de Tomé-Açu (Pará), detectaram através do ELISA, presença de anticorpos anti-HTLV em 3 (1,96%) indivíduos, esse resultado foi confirmado através da realização de PCR.

Em um estudo envolvendo comunidades ribeirinhas da região nordeste do Estado do Pará, no qual se avaliou a prevalência de HTLV em 175 ribeirinhos, através da realização de ELISA e de PCR, obteve-se prevalência total de 1,14% (n=2) para HTLV-1 (FERREIRA et al., 2010).

3.3.7 Doenças associadas ao HTLV

Três síndromes clínicas têm sido diretamente associadas: Leucemia/Linfoma de Células T do Adulto (LLTA), paraparesia espástica tropical/ mielopatia crônica associada ao HTLV (PET/MAH) e uveíte (HAU). Há relatos de outras doenças que podem estar relacionadas ao vírus, como artropatia inflamatória crônica, Síndrome de *Sjögren*, polimiosite, alveolite, dermatite infecciosa, tireoidite, imunossupressão e estrogiloidíase (GOTO et al., 1995; PORTO et al., 2002; SANTOS & LIMA, 2005).

A PET/MAH é caracterizada clinicamente por paraparesia espástica com sinais piramidais, evolução lenta e progressiva, comprometimento da função esfinteriana e distúrbios sensitivos, além de sorologia positiva para o vírus

HTLV-1 (LANNES et al., 2006). É uma doença desmielinizante crônica progressiva que afeta a medula espinhal e a substância branca do cérebro. Esse acometimento da medula espinhal pelo vírus HTLV-1 determina o aparecimento de síndrome clínica grave em decorrência das limitações motoras que acometem os membros inferiores, somadas à disfunção autonômica associada (RIBAS & MELO, 2002).

A PET/MAH cursa com quadro clínico caracterizado por acometimento de indivíduos predominantemente na quarta e na quinta décadas de vida, raramente, antes dos 20 anos ou após os 70 anos. Há predominância do sexo feminino sobre o masculino, em proporção de 2:1 a 3:1 (CHAMPS et al., 2010).

Portadores de HTLV-1 que desenvolvem PET/MAH apresentam carga proviral elevada e aumento na expressão de citocinas pró-inflamatórias TNF- α , IFN- γ , interleucina-1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6) no líquido cefalorraquidiano (LCR), sendo que essas alterações estão associadas com desenvolvimento da doença (LUNA et al., 2011).

Diversas teorias a cerca da patogênese da doença foram arroladas e as expectativas e esperanças concentram-se no campo da imunologia/biologia molecular. As teorias inflamatória e imunológica apoiam-se no achado de anticorpos séricos e líquóricos contra o HTLV e no encontro ao exame histológico de infiltrado inflamatório peri-vascular de linfócitos T na medula espinhal e estruturas cerebrais superiores (RIBAS & MELO, 2002).

A LLTA é uma neoplasia com características clínicas e epidemiológicas específicas (NOMURA et al., 2006). As mulheres geralmente apresentam maior prevalência de infecção pelo HTLV-1 por serem mais vulneráveis à transmissão do vírus por via sexual. Todavia, os homens têm uma probabilidade 40% maior de adoecer de LLTA (BRAND et al., 2009).

O HTLV-1 é reconhecido como agente etiológico da LLTA (HINUMA et al., 1981). Essa associação entre HTLV-1 e LLTA é confirmada por estudos epidemiológicos que demonstram a correspondência geográfica entre LLTA e HTLV-1; estudos de clonalidade das células leucêmicas; demonstração da infecção *in vitro* de linfócitos T pelo vírus (GRAZIANI et al., 1987); capacidade

oncogênica do HTLV-I em modelos animais; possibilidade de cultivo de HTLV-1 em células de LLTA e a detecção de DNA proviral do HTLV-1 em células leucêmicas (BLATTNER,1996). Entre indivíduos infectados pelo HTLV, estima-se que entre 3 a 5% venham a desenvolver a doença (LOUREIRO, 2005).

Segundo Taniguchi et al. (2005) o principal fator de risco para o desenvolvimento de LLTA em comparação com outras doenças causadas por HTLV-1, é a via de transmissão do vírus. Enquanto a infecção intravenosa ou por via sexual mostrou uma maior relação com a ocorrência de PET/MAH, a via de transmissão pela amamentação está relacionada ao desenvolvimento de LLTA.

Em 1991 foram estabelecidos critérios diagnósticos que classificaram o LLTA em quatro subtipos clínicos: 1-Smoldering: caracterizado pela contagem anormal de linfócitos ($<4 \times 10^9/l$) e pela presença de 5% ou mais de linfócitos anômalos no sangue periférico, ausência de hipercalemia, desidrogenase láctica (DHL) elevada, não excedendo o valor normal, não envolvendo o fígado; 2-Crônico: Número absoluto de linfócitos aumentado ($>4 \times 10^9/l$), ausência de hipercalemia, DHL aumentada duas vezes, sem envolvimento do sistema nervoso central, ossos ou trato gastrointestinal, lesões de pele podem ser observadas; 3-Aguda: presença de *flower cells*, leucemia com lesões tumorais, geralmente os pacientes apresentam distensão abdominal. 4-Linfoma: não há linfocitose, apenas 1% ou menos dos linfócitos são anômalos, com comprometimento dos linfonodos (BORDUCCHI et al., 1999).

Qualquer um dos tipos de LLTA pode evoluir para a forma aguda, condição denominada "de crise". A LLTA é muito letal, em 70 casos observados no Estado da Bahia, a mediana de tempo de sobrevida (MTS) foi de 12 meses, com apenas 13% dos pacientes ainda vivos na última avaliação. No entanto, as formas crônicas apresentam sobrevida mais prolongada (BITTENCOURT & FARRÉL, 2008).

No Brasil, as formas clínicas mais reconhecidas são as formas agudas e linfomatosas, um fato interessante da coorte brasileira é a ocorrência desta doença em crianças e jovens (2-21 anos), demonstrando um curto período de latência da infecção viral para a transformação maligna (SILVA et al., 2002).

A verdadeira prevalência de LLTA é ainda desconhecida. A curta sobrevida nas formas aguda ou linfomatosa, a não diferenciação diagnóstica com outras doenças linfoproliferativas e a dificuldade de se confirmar o diagnóstico por técnicas laboratoriais especializadas nas formas *smoldering*, pouco disponíveis em países menos desenvolvidos, podem subestimar o diagnóstico (CARNEIRO-PROIETTI, 2002).

Com relação à associação entre HTLV e outras doenças linfoproliferativas, alguns casos foram descritos na literatura. Pancake et al. (1996) investigaram a presença de HTLV-1 em pacientes com linfoma cutâneo de células T, micose fungóide e síndrome de Sézary e encontraram 92% (46/50) dos indivíduos positivos para o vírus. Silva et al (2007) investigaram indivíduos com Linfomas Hodgkin e Linfoma não-Hodgkin e encontraram 4,5% (2/44) de soropositividade.

Williams et al. (1993) ao investigarem a frequência de HTLV em 30 pacientes com Linfoma não-Hodgkin, Linfoma Hodgkin e Linfoma de Burkitt, encontraram através da realização de ELISA e confirmação pelo *Western blot*, 6 indivíduos positivos para HTLV-1. Shimizu (1999), ao investigar 10 familiares de uma portadora de LLTA, encontrou três familiares com anticorpos para HTLV-1.

Carvalho et al. (1997) investigaram amostras de soro de 2.430 indivíduos, sendo, 152 com neoplasia de células T, 250 com neoplasias de células B, 67 com leucemia mielóide aguda, 41 com Linfoma de Hodgkin, 351 com história de múltiplas transfusões, 260 com tumores sólidos de diversos tipos, 109 familiares de pacientes HTLV-1 positivos e 1200 doadores de sangue. Dentre os casos de neoplasia de células T, 43 (28,9%) foram positivos para HTLV; no grupo de familiares, 30 (27,5%) foram positivos para HTLV-1 e HTLV-2.

3.3.8 Leucemogênese pelo HTLV

A leucemogênese é o processo que leva ao desenvolvimento de leucemia. Caracteriza-se por uma proliferação neoplásica de determinada célula progenitora. A célula torna-se insensível a estímulos regulatórios, dando

origem a um clone com capacidade de replicação incontrolável, levando a um acúmulo exagerado de células desnecessárias com alterações profundas na capacidade de gerar uma progênie funcional. Essa transformação pode ocorrer em qualquer momento ou em qualquer uma das rotas de diferenciação da célula hematopoiética (RASKIND & FIALKOW, 1987 apud CORDERO, 2003, p.18).

A transformação neoplásica na célula infectada ocorre em função de múltiplos eventos (OKAMOTO et al., 1989). Sugere-se que durante a proliferação continuada e estimulada pelo vírus, alterações genéticas e epigenéticas podem ocorrer em genes da célula hospedeira importantes na regulação da apoptose e do ciclo celular (FARRÉ, 2009).

As mutações mais frequentes na LLTA são as do gene p53, deleção do gene p16 e mais raramente mudanças genéticas nos genes p27, RB1/105 e RB2/p130 e mutações no gene Fas (MATSUOKA, 2005). Além das alterações genéticas, mudanças epigenéticas como hipermetilação do DNA, modificação de histonas, as quais desregulam a transcrição e provocam o silenciamento de genes, também estão associadas à oncogênese (NOSAKA et al., 2002).

Várias anomalias cromossômicas são encontradas na LLTA, sendo que a extensão dessas anormalidades parece estar relacionada com a gravidade da doença. São descritos trissomias do cromossomo 7 ou 7q, 14q+, 6q-, 5q-, 9q-, (NEELY, 1989) monossomias do cromossomos X em mulheres, perdas do cromossomo Y, translocações 14p32,14q11 e deleções 6q (BORDUCCHI et al., 1999).

A ausência de um sítio específico de integração e a falta de um oncogene clássico no genoma viral sugere o envolvimento de produtos de genes virais na imortalização de células T (GRASSMANN, 1992). Várias proteínas têm sido implicadas como tendo um papel importante na indução de transformação das células T e na patogênese induzida pelo HTLV-1 (KANNIAN et al., 2010).

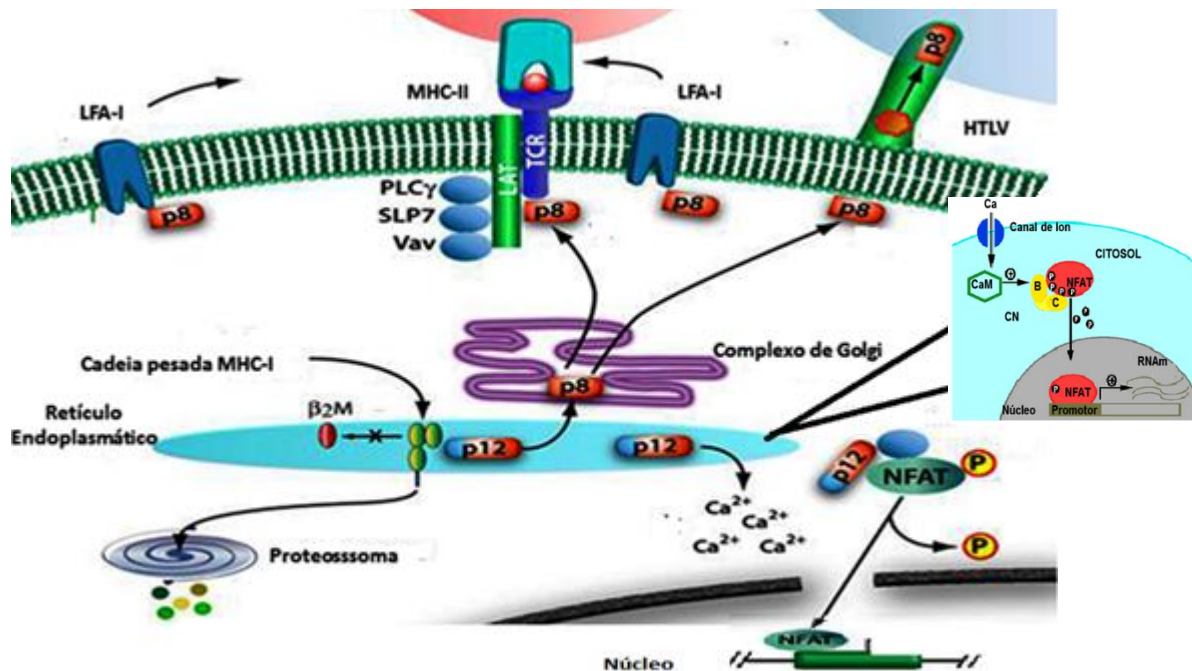
O vírus induz a proliferação das células infectadas através de produtos de genes localizados na região pX. Essa região contém os genes que

codificam para as proteínas virais p12, p13, p30, Tax, Rex e HBZ (HTLV-I *b ZIP factor*) (FARRÉ, 2010)

A proteína p12 é formada por 99 aminoácidos, ela pode ser proteoliticamente clivada na porção amino para gerar a proteína p8. A p12 está implicada na redução da expressão de ICAM-1 e ICAM-2, o que leva a diminuição da ação das NK na destruição da célula infectada pelo HTLV (NEJMEDDINE & BANGHAM, 2010), além disso, p12 tem a capacidade de reduzir a expressão de MHC-I na superfície da célula infectada o que conduz a diminuição no reconhecimento de peptídeos virais pelos linfócitos T citotóxicos (CTL) (FRANCHINI et al., 2005).

No retículo endoplasmático a p12 regula à liberação de Ca^{+} , este elemento ativa a calcineurina promovendo a desfosforilação de NFAT, conseqüentemente, a translocação nuclear de NFAT promove o aumento da regulação do gene da IL-2. No retículo endoplasmático, p12 liga-se a cadeia pesada do MHC-I e impede sua interação com β 2-microglobulina, conduzindo MHC-I a degradação pelo proteossoma. No retículo endoplasmático p12 é proteoliticamente clivada em sua porção amino, gerando p8, que migra para o complexo de goldi, após isso, p8 localiza-se na sinapse virológica onde interage com LAT (proteína ligadora de ativação nas células T) e inibe os receptores de célula T. Além disso, p8 aumenta à aglomeração de LFA-1 (antígeno-1 associado à função leucocitária) e a formação de canais intracelulares facilitando a transmissão do vírus para células alvo (EDWARD et al., 2011) (Fig. 6).

Figura 6: Mecanismos de ação da proteína p12.

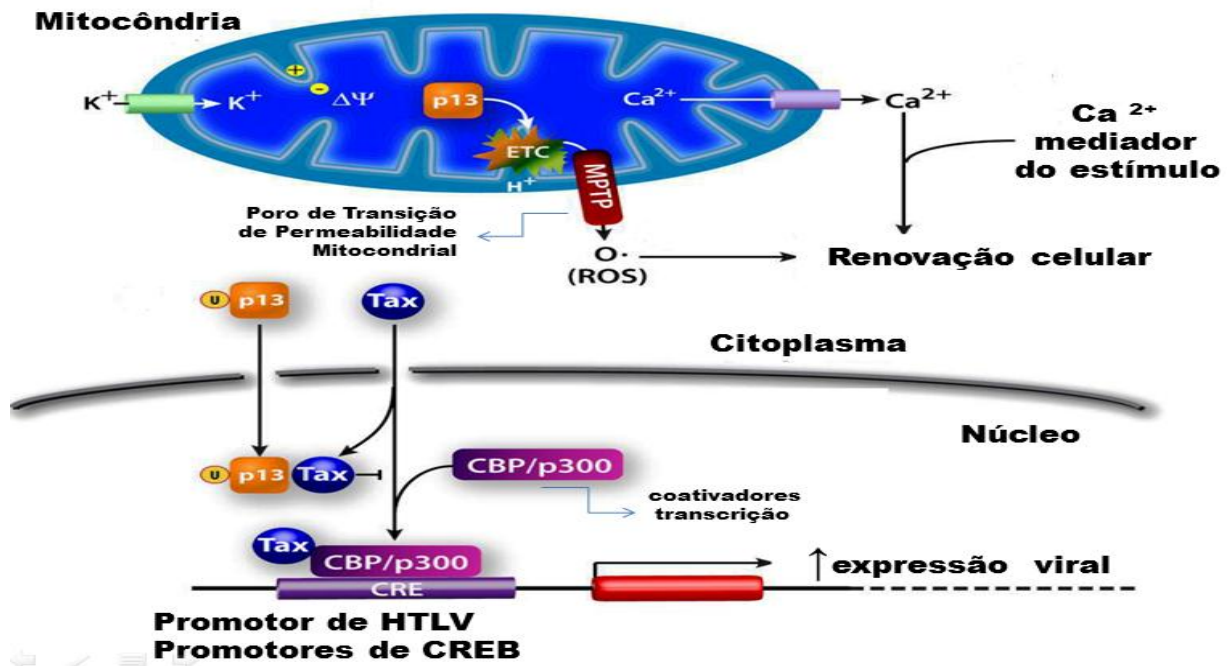


Fonte: Adaptado de Edwards et al, 2011.

A proteína p13 (13 kDa) possui 87 aminoácidos, se acumula na membrana interna da mitocôndria e possui papel essencial na infecção inicial pelo HTLV. Funcionalmente, altera a morfologia e o potencial da membrana mitocondrial (HIRARAGI et al., 2006). Nessa organela, p13 medeia o influxo de K^+ , o potencial da membrana interna mitocôndria (PMMI), a atividade da cadeia de transporte de elétrons, a sinalização de Ca^{2+} e a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS). Na presença de Tax, a p13 sofre ubiquitinação e translocação para o núcleo, onde inibe a formação do complexo Tax-CBP/p300 para diminuir a transcrição de genes virais e celulares (EDWARD et al., 2011).

A localização intracelular de p13 pode ser uma opção de regulação adicional entre os períodos de replicação viral e latência, com p13 podendo exercer a função de regulador negativo para o HTLV. Essas descobertas sugerem que o HTLV tem evoluído de um mecanismo complexo de controlar a sua replicação através de regulação de proteínas virais positivos e negativos (Fig.7) (ANDRESEN et al., 2011).

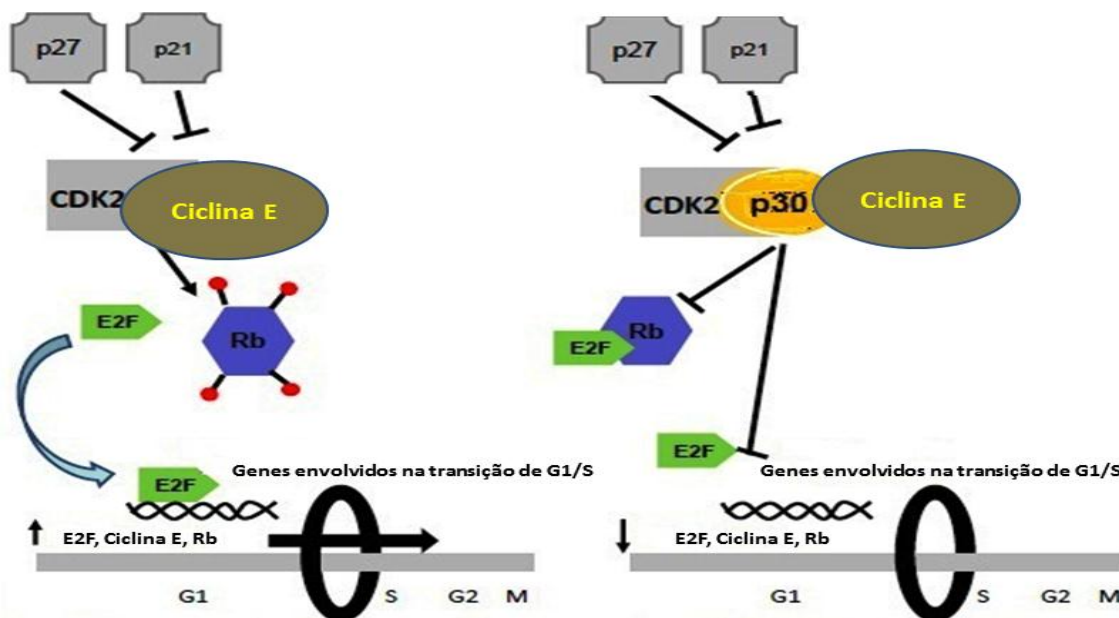
Figura 7: Mecanismos de ação da proteína p13.



Fonte: Adaptado de Edwards et al, 2011.

A proteína p30 possui 241 aminoácidos e tem localização nuclear. É uma proteína multifuncional que regula seletivamente a expressão de genes celulares e virais, retardando a progressão do ciclo celular, provavelmente por interagir com ciclina E/CDK2. O complexo ciclina E/CDK2 catalisa a transição da fase G1 para a fase S (BAYDOUN et al., 2010) (Fig. 8).

Figura 8: Progressão do ciclo celular entre as fases G1 e S, na presença e na ausência da proteína p30 do HTLV.



Fonte: Adaptado de Baydoun et al., 2010.

A proteína Rex é uma fosfoproteína nuclear e atua como regulador pós-transcricional do genoma do HTLV, controlando o processamento (*splicing*) do RNAm viral (BOXUS & WILLEMS, 2009) e estimula a transcrição de genes envolvidos na proliferação de linfócitos T (BRASILEIRO-FILHO, 2006).

A proteína Tax (Ativador transcricional da região pX) é considerada na literatura como tendo papel central no desenvolvimento da LLTA (FARRÉ, 2009). Tax é uma fosfoproteína de 40 kDa, tem papel pleiotrópico, é a mais estudada entre as proteínas virais. Regula indiretamente a transcrição do genoma proviral ao interagir com fatores de transcrição celular e induzir sua ligação a sítios específicos na LTR (Repetições Terminais Longas), ativando a transcrição dessa região, além disso, é o principal alvo do sistema imunológico, é responsável pela modificação da transcrição dos RNAs mensageiros virais e imortalização/transformação das células infectadas pelo HTLV-1 (BRAND et al., 2009).

A Tax é predominantemente uma proteína nuclear, no entanto, pode translocar-se para o citoplasma através da utilização de uma proteína de

exportação nuclear (LAIRMMORE et al., 2011). A Tax regula a expressão de vários genes celulares, incluindo os envolvidos na proliferação celular, na progressão do ciclo celular, na apoptose e os genes envolvidos na reparação a danos ao DNA (EDWARDS et al., 2011).

A proteína Tax pode ativar a expressão de genes celulares, incluindo: CREB/ ATF, NF-kB, AP-1 e SRF que influenciam as vias de sinalização celular. Estas vias de sinalização são responsáveis pela expressão de múltiplas citocinas, incluindo: Interleucina 1 (IL-1), -2,-2Ra, -3, -4, -6, -8, IL-9, IL13, IL15/IL-15R ,GM-CSF e TNF α e β . Fatores de transcrição tais como c-myc, c-fos, c-sis, Erg-1, c-Rel, e Lck também são influenciados pela expressão de Tax (BOXUS e WILLEMS, 2009; LAIRMMORE et al., 2011).

A proteína Tax pode inativar o gene p53, esse gene está frequentemente mutado em uma variedade de tumores, incluindo malignidades hematológicas. A inativação de gene p53 contribui não apenas para a desregulação da maquinaria do ciclo celular, mas também para defeitos no sistema de reparação do DNA e para a imortalização celular (HATTA & KOEFFLE, 2002). A capacidade de Tax inativar p53 depende da ação do NF-kB, que permanece constantemente ativada em células modificadas pelo HTLV (PISE-MASISON et al., 2000; SAGGIORO, 2011). A permanente ativação de NF-kB hiper-regula a produção de proteínas anti-apoptóticas, incluindo Bcl-xL, c-FLIP, survivina, HIAP-1 e Bcl-2 (YANG et al., 2011). A proteína Tax também estimula a transição da fase G1 para a S através da hiperfosforilação do Rb e pela ativação do fator de transcrição E2F (KANNIAN & GREEN, 2010).

Estudo conduzido por Bogenberger & Laybourn (2008), demonstrou que Tax é capaz de diminuir os níveis de histonas, o que pode estar relacionado com o aumento na incidência de quebras na dupla cadeia de DNA. Pumfery et al. (2006) observaram que essa proteína é capaz de induzir a multiplicação centrossomal aberrante na fase G1 do ciclo celular, este evento é observado em cerca de 30% dos pacientes com LLTA. Além disso, nesses indivíduos observa-se com frequência a ocorrência de aneuploidias provavelmente ocorridas em função de alterações promovidas por Tax.

Outra importante proteína viral é a HBZ (HTLV-I bZIP factor) que apresenta papel fundamental na patogênese viral, promove a proliferação das células infectadas, suprime a expressão de Tax, é expressa em todos os estágios da doença e diferente da Tax não são alvos das células T CD8 + (KANNIAN & GREEN, 2010).

O interesse pela proteína HBZ surgiu mais recentemente a partir de experimentos com camundongos transgênicos de Tax. Esses camundongos desenvolveram uma série de tumores, contudo, nenhuma relação entre Tax e o desenvolvimento de leucemia foi relatada, sugerindo a participação de outra proteína viral no desenvolvimento da LLTA (BRAND et al., 2009).

In vivo, HBZ regula negativamente a proteína Tax e ao mesmo tempo promove a proliferação celular, influenciando a carga viral, latência e persistência da doença. A HBZ é atribuída um importante papel nas fases mais tardias do desenvolvimento da LLTA. O gene HBZ transcreve-se em sentido negativo e é o único da região pX cujo promotor encontra-se na região 3' LTR do provírus. Funciona sob duas diferentes formas moleculares: RNAm e como proteína. O RNAm promove a proliferação das células infectadas, enquanto a proteína suprime a transativação mediada por Tax através do 5'LTR (MATSUOKA & GREEN, 2009; FARRÉ, 2009).

A expressão de HBZ promove superexpressão de E2F responsável pela progressão da fase G1 para fase S do ciclo celular- estimulando a proliferação dos linfócitos T (BOXUS & WILLEMS, 2009), além disso, interage com fatores de transcrição (JunB, c-Jun, JunD, cAMP, CREB, CBP/p300) para modular a transcrição de genes celulares e virais(KANNIAN & GREEN, 2010); também inibe a expressão de Tax, permitindo que células infectadas escapem do sistema imune (BITENCOURT & FARRÉ, 2008).

Vários trabalhos na literatura buscam esclarecer os meios que determinam a evolução da infecção pelo HTLV-1 do estado de portador assintomático para o desenvolvimento de doenças, porém, esses mecanismos ainda não estão suficientemente esclarecidos (JEANG, 2010).

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

- Determinar a soroprevalência da infecção pelo Vírus Linfotrófico de Células T Humanas em portadores de doenças linfoproliferativas atendidos no Hospital Ophir Loyola, Belém, Pará.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever o perfil sócio-demográfico dos casos de doenças linfoproliferativas atendidos no Hospital Ophir Loyola;
- Identificar e descrever casos de Doenças associadas ao HTLV-1 entre portadores de neoplasias linfocíticas.

5 METODOLOGIA

5.1 POPULAÇÃO DO ESTUDO

O estudo foi realizado junto a indivíduos com doenças linfoproliferativas atendidos no Hospital Ophir Loyola (HOL) em Belém-PA, a unidade de referência estadual no tratamento oncológico na rede pública de saúde.

Segundo dados fornecidos pelo Departamento de Registro Hospitalar de Câncer (RHC) do Hospital Ophir Loyola (HOL), o setor registra, por ano, uma média de 72,5 novos casos de leucemias e linfomas entre indivíduos com 15 anos de idade ou mais. Considerando o total de 364 prontuários investigados entre janeiro de 2005 a dezembro de 2011, este estudo analisou uma média de 60,7 prontuários ao ano.

5.2 CASUÍSTICA

Critérios de inclusão: Foram inclusos na pesquisa indivíduos com diagnóstico de doenças linfoproliferativas (Linfoma de Hodking, Linfoma não-Hodking e Leucemias Linfoides Crônicas e Agudas), com idade a partir de 15 anos, de ambos os sexos, atendidos no HOL, no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2011.

A identificação dos pacientes portadores de doenças linfoproliferativas atendidos no HOL até março de 2011 foi realizada através de informações fornecidas pelo setor de Departamento Médico Estatístico do HOL.

A partir do mês de abril de 2011, a identificação dos pacientes ocorreu junto à equipe de hematologistas do HOL. Nesse estudo foram obtidas informações sobre idade, sexo, estado civil, profissão, origem do domicílio, data óbito, informações sobre dados clínicos e laboratoriais e evolução das neoplasias (Apêndice A).

5.3 ANÁLISES LABORATORIAIS:

5.3.1 Coleta de Material Biológico

As amostras de sangue, obtidas por punção venosa, foram coletadas aproximadamente 3 mililitros (ml) no Laboratório de Análises Clínicas do HOL,

o sangue foi depositado em tubos contendo ácido *etilenodiaminotetracético* (EDTA) como anticoagulante, e posteriormente, encaminhado ao laboratório do Núcleo de Medicina Tropical (NMT) da Universidade Federal do Pará (UFPA) para análises.

5.3.2 Testes Sorológicos

O sangue coletado foi centrifugado a 3.000 rpm por 10 minutos, separando-se uma alíquota de plasma para detecção de anticorpos anti HTLV-1 e HTLV-2 pelo Ensaio Imunoenzimático (ELISA)-(Ortho®, USA), de acordo com instruções do fabricante no Laboratório de Biologia Molecular e Celular do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará.

O sistema de teste Ortho® HTLV-1 e HTLV-2 utiliza uma associação de quatro antígenos recombinantes: antígeno do envelope do HTLV-I, antígeno do envelope do HTLV-2, antígeno do core do HTLV-1 e antígeno do core do HTLV-2.

Quando o resultado do teste sorológico foi reagente ou inconclusivo, a amostra foi reavaliada por análise molecular. Nas amostras positivas para HTLV, foram montadas lâminas com esfregaço hematológico, para se identificar a presença de *Flower cell*.

5.3.3 Análise Molecular

5.3.3.1 Extração de DNA Genômico.

A extração de DNA foi realizada com células da camada de leucócitos, seguindo as recomendações do kit *Wizard® Genomic DNA Purification*, *Promega*.

5.3.3.2 Amplificação da β globina humana

Todo DNA genômico extraído foi submetido à amplificação do gene da β -globina humana com os primers G73 (5'-GAAGAGCCAAGGACAGGTAC-3') e G74 (5'-CAACTTCATCCACGTTCCACC-3') para avaliar a integridade do DNA e excluir a presença de inibidores de PCR (GREER et al., 1991).

5.3.3.3 Amplificação e genotipagem do HTLV.

A *nested*-PCR, seguida de digestão enzimática, foi realizada para confirmação da infecção e diferenciação dos tipos 1 e 2 do HTLV. A técnica emprega a detecção do DNA proviral pela amplificação da região pX do vírus. Para a reação da 1ª PCR foi utilizada solução com 5,0 µL de *Go Taq Green Master Mix*, 2,0 µL de água, 1 µL (10 pmol) de cada iniciador HTLV_Externo F 5'-TTCCCAGGGTTTGGACGAAG-3' (7219-7238,direto) e HTLV_Externo R 5'-GGGTAAG GACCTTGAGGGTC-3' (7483-7464, reverso) e 1,0 µL de DNA, para um volume final de 10 µL.

O protocolo para amplificação seguiu a temperatura de desnaturação de 94°C por 4 minutos, seguida de 30 ciclos (repetições), onde a temperatura de desnaturação foi de 94°C por 40 segundos, a temperatura de anelamento a 51,6°C por 30 segundos e, por fim, a temperatura de extensão a 72°C por 40 segundos, seguida da temperatura de extensão final de 72°C por 10 minutos, e 10°C por 10 minutos. A identificação molecular do genoma viral foi realizada por uma *nested*-PCR, utilizando-se as mesmas quantidades de *Go Taq Green Master Mix*, 1µL (10 pmol) de cada HTLV_interno F 5'CGGATACCCAGTCTACGTGTT3' (7248-7268, direto) e HTLV_interno R 5'GAGCCGATAACGCGTCCATCG3' (7406-7386, reverso), 2,5 µL de água e 0,5 µL do produto da primeira PCR.

O protocolo de amplificação seguiu 35 ciclos (repetições), com temperatura de desnaturação de 94°C por 30 segundos, a temperatura de anelamento de 51,6°C por 30 segundos e a temperatura de extensão de 72°C por 30 segundos, seguido da temperatura de extensão final a 72°C, por 10 minutos, e 10°C por 10 minutos (TUKE et al., 1992). Foi utilizado controle positivo (amostra sabidamente positiva) e negativo (água estéril) em cada reação de PCR.

Após a identificação dos casos com resultados de *nested*-PCR positivos, foi realizada a digestão enzimática destes produtos , para identificar o tipo de HTLV presente na amostra. A reação enzimática utilizou enzima *Taq I*

(Promega[®]), seguindo as recomendações do fabricante. A cada reação enzimática foi utilizado um controle positivo para HTLV-2. Os produtos da PCR e de digestão enzimática foram visualizados em gel de agarose a 2% e 3%, respectivamente, contendo brometo de etídio (1 mg/mL), sob luz UV.

5.4 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Os dados coletados dos prontuários foram registrados em planilhas do Excel (Microsoft Office), onde foram gerados gráficos e tabelas. A normalidade da distribuição das idades (Liliefors), assim como a estatística descritiva foram realizadas utilizando-se o programa Bio-Estat 5.0.3 (AYRES et al., 2007). Para identificar a correlação/associação da infecção por HTLV com as doenças linfoproliferativas, foram utilizados testes não paramétricos (Qui-quadrado e Teste de Fisher), de acordo com o tamanho amostral, considerando o nível de significância $\alpha = 0,05$.

5.5 NORMAS ÉTICAS

Todos os sujeitos da pesquisa foram analisados respeitando-se as normas de pesquisa envolvendo seres humanos (Resolução 196/96) do Conselho Nacional de Saúde. Este projeto foi aprovado pela Divisão de Pesquisa e Prevenção de Câncer do Hospital Ophir Loyola, através do Processo Nº 2010/124909 (Anexo B) e pelo Comitê de Ética e Pesquisa com Seres Humanos do Núcleo de Medicina Tropical pelo parecer nº 041/2010 (Anexo C).

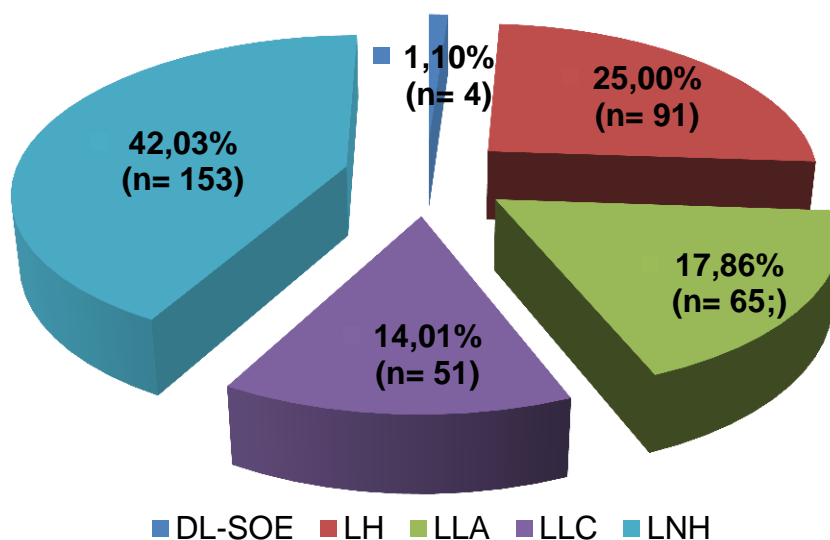
Todos os procedimentos utilizados na pesquisa foram realizados somente após a adesão do sujeito da pesquisa, através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice B), em duas vias impressas, no momento da coleta do material biológico; uma via ficou com o pesquisador e a outra com o sujeito da pesquisa, sendo-lhes garantidos os esclarecimentos necessários sobre o tema da pesquisa, o anonimato dos dados coletados e o direito de retirar-se do estudo a qualquer momento.

6 RESULTADOS

6.1 PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS PORTADORES DE DOENÇAS LINFOPROLIFERATIVAS

Como relatado anteriormente foram analisados prontuários de 364 pacientes com doenças linfoproliferativas registrados no Hospital Ophir Loyola durante o período de sete anos. A análise desses prontuários revelou que dentre os portadores dessas neoplasias, 1,10% dos casos foram descritos como doenças linfoproliferativas sem outras especificações (DL-SOE), 42,03% foram classificados como Linfoma não Hodgkin (LNH), 25% como Linfoma de Hodgkin (LH), 17,86% como Leucemias Linfóides Agudas (LLA) e 14,01% foram Leucemias Linfóides Crônicas (LLC) (Fig.9).

Figura 9: Percentual dos pacientes portadores de doenças linfoproliferativas atendidos no HOL, no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2011, de acordo com a classificação.



Fonte: DAME/ HOL

Dentre os Linfomas não Hodgkin, 75,81% (116/153) não apresentavam os subtipos histológicos, 18,30% (28/153) foram classificados como linfoma difuso de grande célula B (LDGCB) e 1,31% (02/153) como linfoma anaplásico de grandes células "Null". Os subtipos linfoma de *Burkitt*, linfoma folicular, manto

corresponderam a 1,31% (02/153) casos cada e 0,65%(01/153) foi classificado como micose fungóide.

Dentre os Linfomas de Hodgkin, 49,45% (45/91) foram registrados como Sem Outras Especificações (SOE), 48,35% (44/91) como Linfoma Hodgkin Clássico e 2,20% (02/91) como Linfoma de Hodgkin Predominância Linfocítica Nodular (LHPLN).

Dentre casos de leucemias crônicas, 74,50% (38/51) não tiveram definição do tipo celular, 25,50% (13/51) foram definidas como linhagem B e não houve caso definido como pertencente à linhagem T.

Dos casos de leucemias agudas, 80% (52/65) não tiveram definição do tipo celular, 15,38% (10/65) foram definidas como da linhagem B e 4,62% (03/65) da linhagem T.

Na Tabela 1, observam-se as frequências dos tipos de doenças linfoproliferativas de acordo com o gênero, onde as proporções de 25,73% para homens no LH, 23,42% para mulheres na LLA e de 14,08% para homens na LLC não demonstraram diferença significativa. Dentre os LNH, a proporção de 45,63% no gênero masculino foi maior que no gênero feminino.

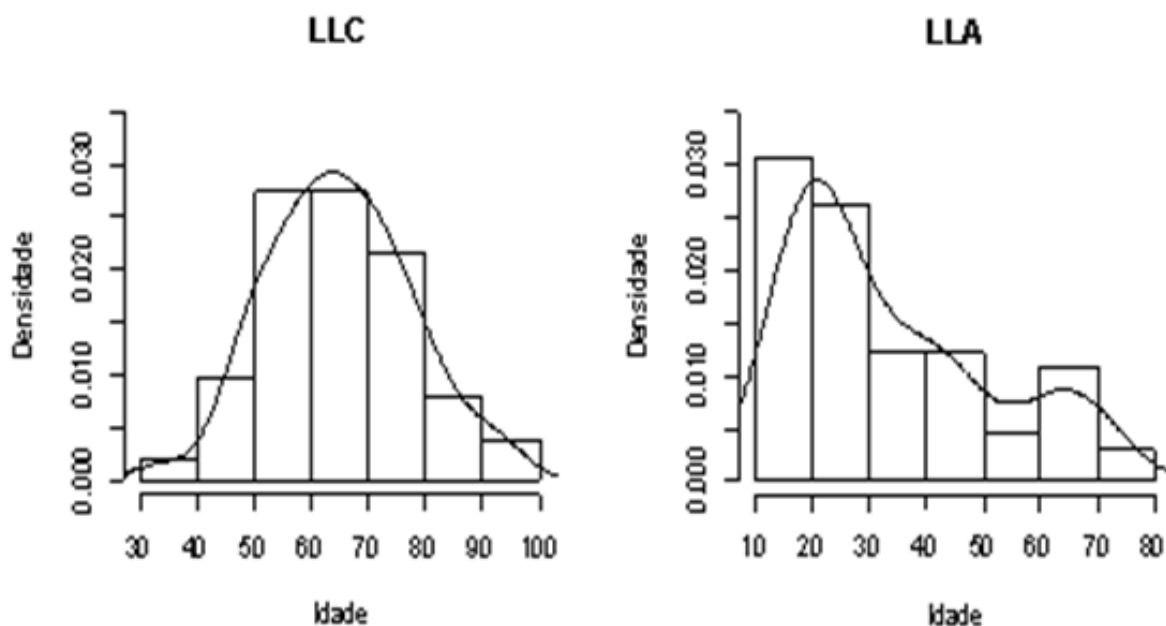
Tabela 1: Distribuição dos portadores de doenças linfoproliferativas, atendidos no HOL por sexo e diagnóstico, no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2011.

Diagnóstico	Gênero				Total	p-valor(*)
	F	%	M	%		
DL-SOE	2	1,27	2	0,97	4	1
LH	38	24,05	53	25,73	91	0,1422
LLA	37	23,42	28	13,59	64	0,3211
LLC	22	13,92	29	14,08	51	0,4008
LNH	59	37,34	94	45,63	153	0,0060
Total	158	100,00	206	100,00	364	

DL-SOE= Doença linfoproliferativa sem outras especificações; LH= Linfoma de Hodgkin; LLA= Leucemia Linfoide Aguda; LLC= Leucemia Linfoide Crônica; LNH= Linfoma não-Hodgkin; F= Feminino; M= Masculino; (*) Teste Q- quadrado. Fonte: DAME/HOL

Os portadores de LLC tiveram idade variando de 34 a 93 anos, com média é de 65,03 anos ($DP \pm 12,55$), com distribuição normal, onde 75% dos pacientes tinham idade acima de 56 anos. Nos 65 portadores de LLA a idade variou de 15 a 74 anos, com média de 33,77 anos ($DP \pm 17,56$). As pessoas com LLA demonstraram padrão de distribuição das idades com desvio à esquerda ($p < 0,01$), onde 50% das pessoas tinha 27 anos ou menos (Fig.10).

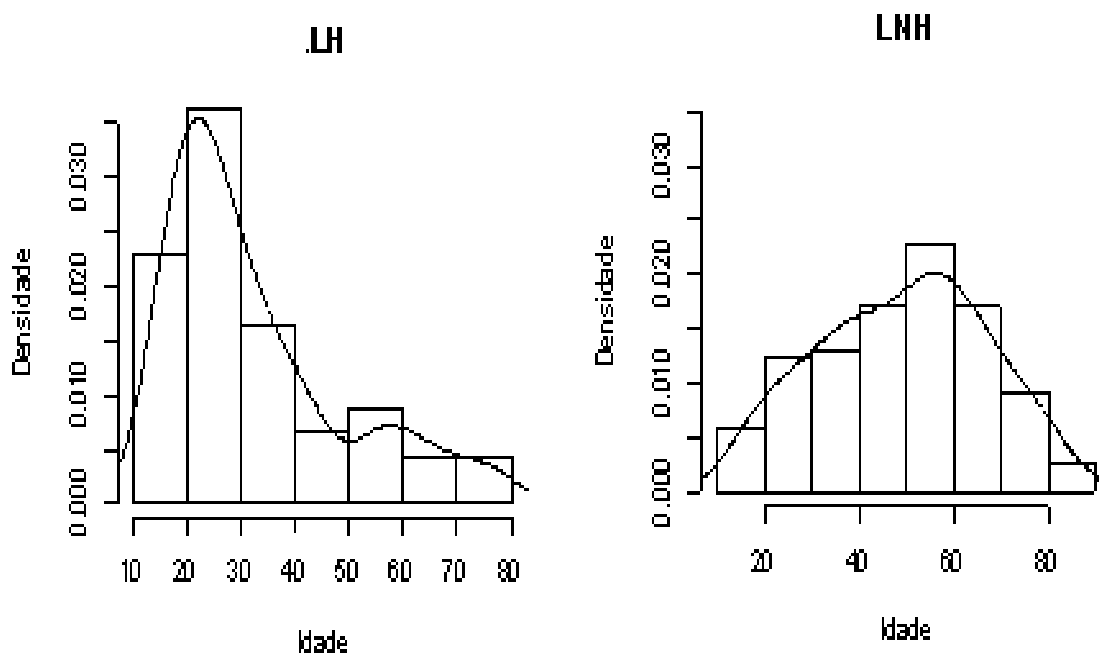
Figura 10: Distribuição dos portadores de leucemias atendidos no HOL por diagnóstico e idade, no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2011.



LLA= Leucemia Linfoide Aguda; LLC= Leucemia Linfoide Crônica.Fonte: DAME/HOL.

Entre os portadores de LH a idade média foi de 32,62 anos ($DP \pm 16,48$), com idades mínima e máxima variando de 15 a 78 anos, onde 50% dos pacientes tinham 26 anos ou menos, caracterizando uma frequência maior para idades mais jovens ($p < 0,01$). Entre os portadores de LNH a idade média foi de 49,37 anos, com idade máxima de 86 e a mínima de 15. A distribuição das idades não divergiu da curva normal com 50% dos portadores de LNH entre 36 e 62 anos (Fig.11).

Figura 11: Distribuição dos portadores de linfomas atendidos no HOL por diagnóstico e idade, no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2011.



LH= Linfoma de Hodgkin; LNH= Linfoma não-Hodgkin. Fonte: DAME/HOL.

A Tabela 2 destaca que dentre os portadores de doenças linfoproliferativas 54,12% (n=197) informaram ser casados, seguido de 42,85% (n=156) solteiros e 3,02% (n=11) sem informação sobre o estado civil.

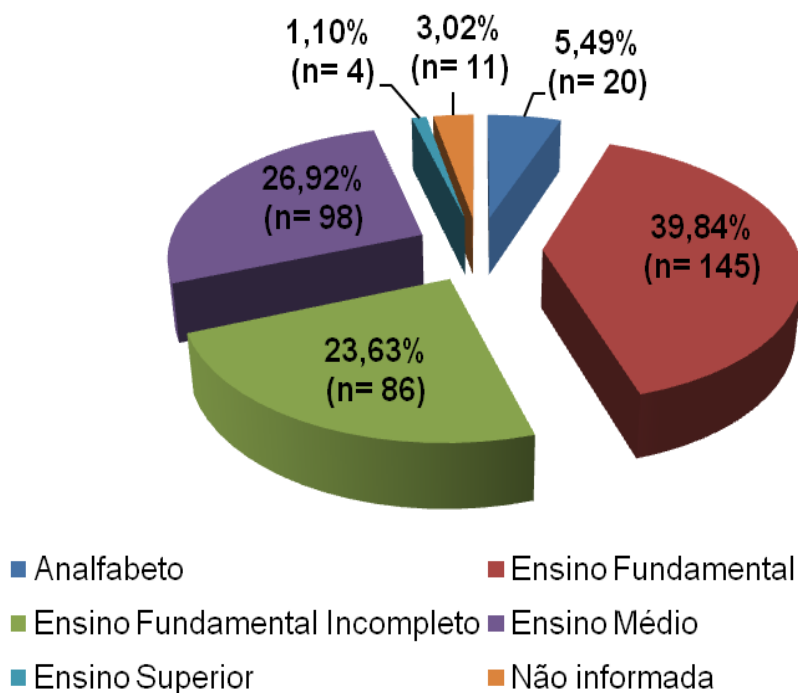
Tabela 2: Estado civil dos portadores de doenças linfoproliferativas, atendidos no HOL no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2011.

Diagnóstico	Estado Civil						Total
	Casado	%	Solteiro	%	Não informado	%	
DL-SOE	3	1,53	1	0,64	-	-	4
LH	32	16,24	58	37,18	1	9,09	91
LLA	28	14,21	36	23,08	1	9,09	65
LLC	40	20,30	11	7,05	-	-	51
LNH	94	47,72	50	32,05	9	81,82	153
Total	197	100	156	100	11	100	364

-: símbolo representando valor zero sem arredondamento. DL-SOE= Doença linfoproliferativa sem outras especificações; LH= Linfoma de Hodgkin; LLA= Leucemia Linfoide Aguda; LLC= Leucemia Linfoide Crônica; LNH= Linfoma não-Hodgkin. Fonte: DAME/HOL.

Quanto à escolaridade dos pacientes, 5,49% declararam-se analfabetos, 23,63% tinham ensino fundamental incompleto, 39,84% com ensino fundamental completo 26,92% com ensino médio, 1,10% com ensino superior e 3,02% não informaram a escolaridade (Fig.12).

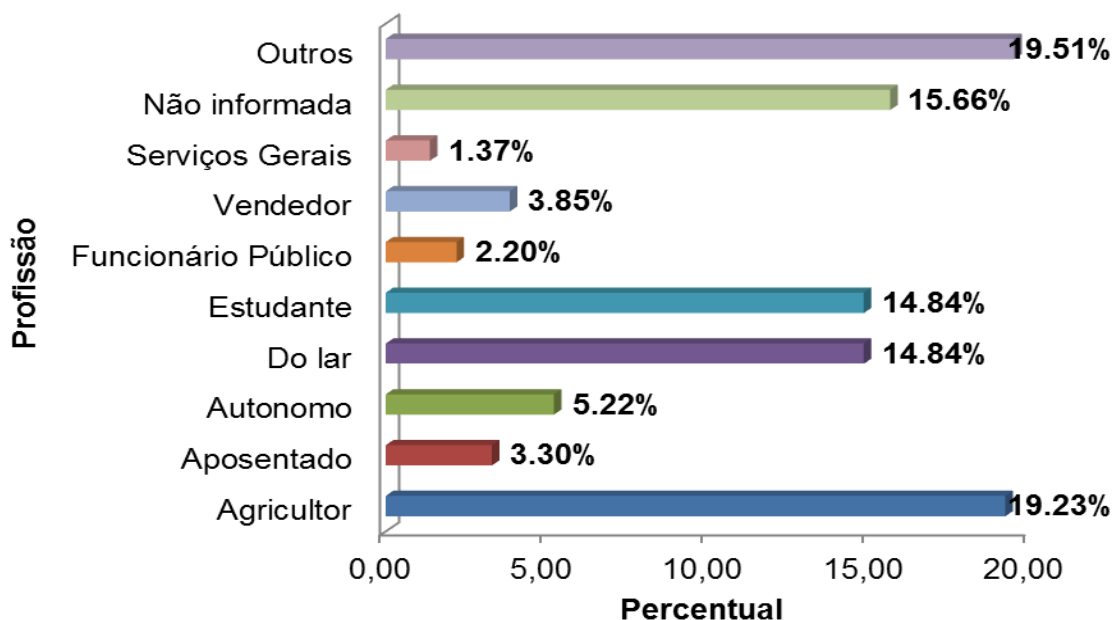
Figura 12: Nível de escolaridade dos portadores de doença linfoproliferativa, atendidos no HOL no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2011.



Fonte: DAME/HOL.

Na atividade profissional, dentre as neoplasias estudadas, 19,23% relatou a agricultura (70/364) como profissão, sendo esta a mais frequente dentre as citadas (Fig.13).

Figura 13: Atividade profissional dos portadores de doença linfoproliferativa, atendidos no HOL no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2011.



Fonte: DAME/HOL

Na Tabela 3 estão demonstradas as frequências de agricultores por tipo de doenças linfoproliferativa, onde 37,14% (n=26) eram portadores de leucemias e 61,43% (n = 43) eram portadores de linfomas.

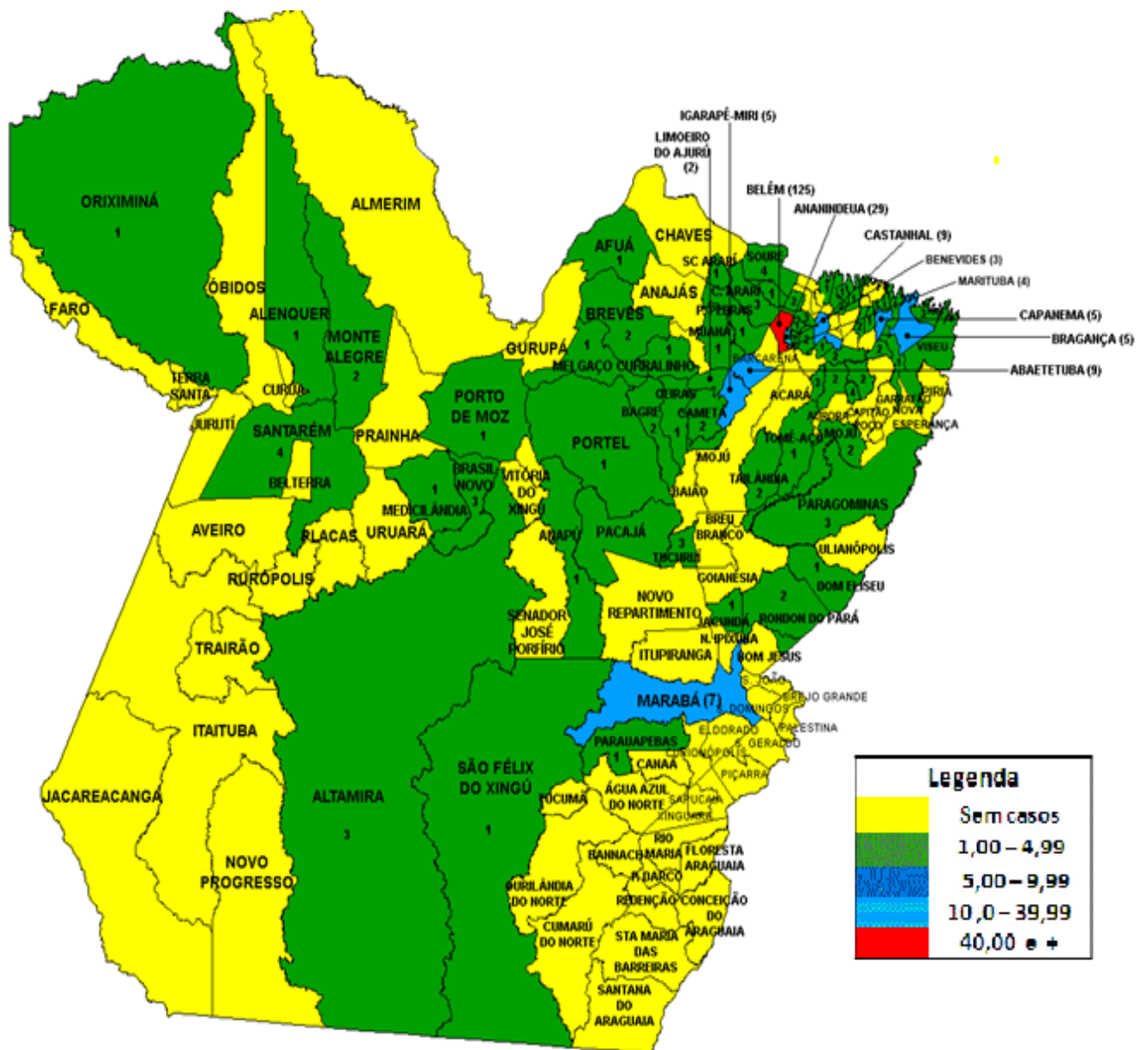
Tabela 3: Distribuição da profissão de agricultor por tipo de doença linfoproliferativa, atendidas no HOL no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2011.

Diagnóstico	Agricultor	%	(*)p-valor
DL-SOE	1	1,43	0,98
LLA	12	17,14	1
LLC	14	20,00	0,16
LH	15	21,43	0,53
LNH	28	40,00	0,80
Total	70	100	-

-: símbolo representando valor zero sem arredondamento. (*) Teste Q- quadrado. DL-SOE= Doença linfoproliferativa sem outras especificações; LH= Linfoma de Hodgkin; LLA= Leucemia Linfóide Aguda; LLC= Leucemia Linfóide Crônica; LNH= Linfoma não-Hodgkin. Fonte: DAME/HOL.

Com relação ao domicílio dos pacientes, 92,31(336/364) afirmaram ser do Pará, 1,37% (5/364) do Amapá, 1,10% (4/364) do Maranhão e 5,22% (19/364) não informaram o local de domicílio. Os resultados para origem desses indivíduos entre os municípios de nosso Estado revelam que 55,95 (n=188/336) afirmaram residir na área metropolitana de Belém e os demais foram oriundos de diversos municípios do Estado do Pará 44,05%(n=148/336) (Fig.14).

Figura 14: Procedência dos portadores de doenças linfoproliferativas, atendidos no HOL no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2011.



Fonte: Laboratório de Informática/NMT/UFGA.

No geral ocorreram 115 óbitos (32%) entre os 364 portadores de doenças linfoproliferativas atendidos no HOL entre janeiro de 2005 a dezembro de 2011(Tabela 4). Não houve óbito entre os quatro pacientes com DL- SOE e dentre os casos classificados, a letalidade foi de 56,92% (37/65) entre as LLA, 38,56% (59/153), nos portadores de LNH e naqueles com LH e LLC os óbitos ocorreram entre 12,09% (11/91) e 15,69% (8/51), respectivamente.

Tabela 4: Frequência de óbitos/letalidade das neoplasias entre portadores de doenças linfoproliferativas atendidos no HOL no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2011.

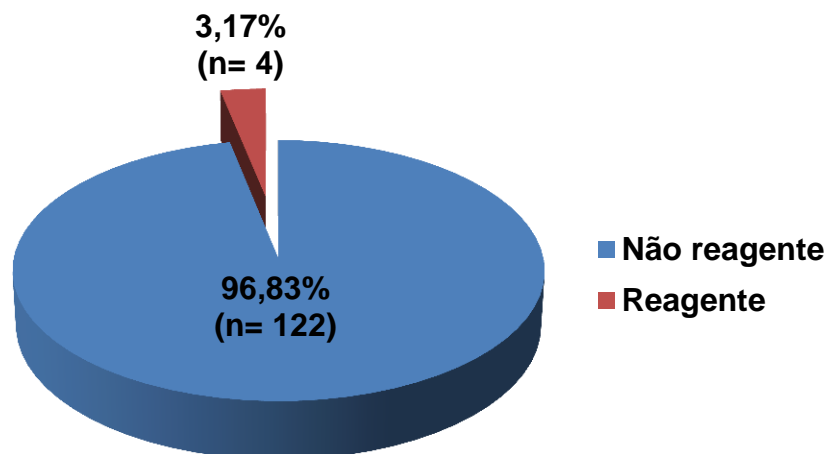
Neoplasia	Óbito	Total de casos	Letalidade
LLA	37	65	56,92
LH	11	91	12,09
LLC	8	51	15,69
LNH	59	153	38,56
Total	115	360	32

LLA= Leucemia Linfoide Aguda; LH= Linfoma de Hodgkin; LLC= Leucemia Linfoide Crônica; LNH= Linfoma não-Hodgkin Fonte: DAME/HOL.

6.2 SOROPREVALÊNCIA PARA HTLV NOS PORTADORES DE DOENÇAS LINFOPROLIFERATIVAS

De um modo geral, a soroprevalência de HTLV-1/2 no grupo de portadores de doenças linfoproliferativas atendidos no HOL, entre janeiro de 2005 a dezembro de 2011 foi de 3,17% (Fig.15).

Figura 15: Soroprevalência de HTLV em pacientes com doença linfoproliferativa atendidos no HOL no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2011.



Fonte: DAME/HOL.

Dentre o total de 126 sorologias, três foram reagentes entre as 57 identificadas a partir de informações obtidas de prontuários e uma foi reagente entre as 69 sorologias realizadas no NMT. Todos os soro-reagentes para HTLV foram provenientes de pacientes portadores de LNH. Nesse grupo, dentre os pacientes com definição de tipo celular, houve significativo número de pacientes HTLV positivos entre os LNH de célula T ($p= 0.0021$) (Tabela 5).

Tabela 5: Distribuição de resultados de sorologias para HTLV-1 e HTLV-2 de acordo com a doença linfoproliferativa.

Neoplasias	Total de Casos	Sorologias realizadas	%	Sorologias Positivas	%
DL-SOE	4	01	25	-	-
LH	91	33	36,3	-	-
LLA	65	26	40	-	-
LLC	51	23	45,1	-	-
LNH	153	43	28,1	4	9,3
Total	364	126		4	

-: símbolo representando valor zero sem arredondamento. LLA= Leucemia Linfoide Aguda; LH= Linfoma de Hodgkin; LLC= Leucemia Linfoide Crônica; LNH= Linfoma não-Hodgkin

Fonte: DAME/HOL.

6.3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-LABORATORIAIS E SÓCIO-EPIDEMIOLÓGICAS DOS SORO-REAGENTES.

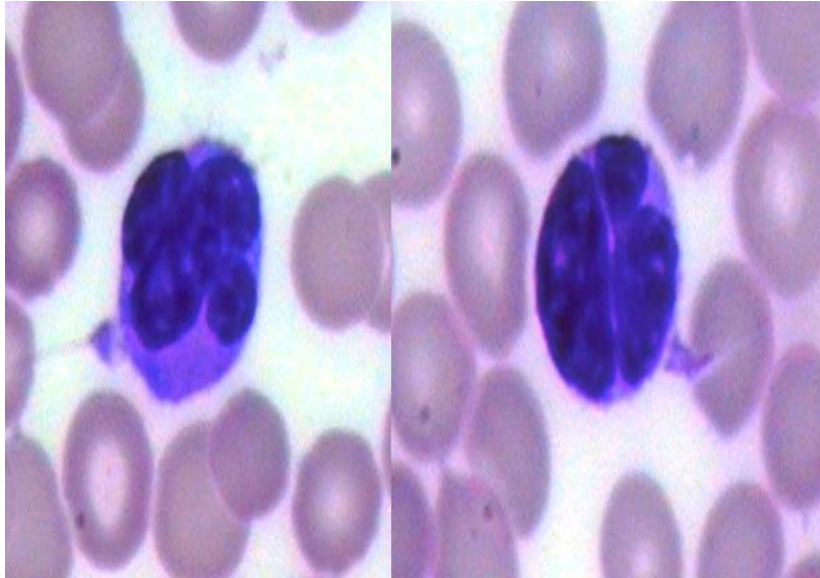
A média de idade dos pacientes portadores de doenças linfoproliferativas reagentes para HTLV foi de 43,75 anos e 75% (n=3) pertenciam ao sexo feminino. Em relação ao perfil socioeconômico esses indivíduos tinham renda em torno de um salário mínimo e 75% tinham o ensino fundamental. Em dois pacientes reagentes observou-se relação de parentesco (Mãe e Filho).

Nos exames de hemograma dos pacientes soro-reagentes a contagem de leucócitos variou de 40.400 mm³ a 192.300 mm³, as plaquetas entre 436 mm³ a 436.000mm³. Quanto à análise bioquímica, registraram-se valores de desidrogenase láctica entre 350 U/L a 1.736 U/L (Apêndice C).

Em duas pacientes reagentes, verificou-se o registro de doença dermatológica associada (sarna norueguesa). Em todos os casos reagentes, o período entre o primeiro registro no hospital até o dia do óbito não ultrapassou seis meses.

A pesquisa de *Flower cell* foi positiva em uma amostra de sangue pertencente a uma das pacientes portadoras de LNH e soropositiva para HTLV. A análise das lâminas revelou a presença de linfócitos atípicos, com núcleo convoluto e hiperlobulado (*Flower cell*) no material examinado (Fig.16).

Figura 16: Presença de *Flower cell* em esfregaço hematológico de paciente soro-reagente.



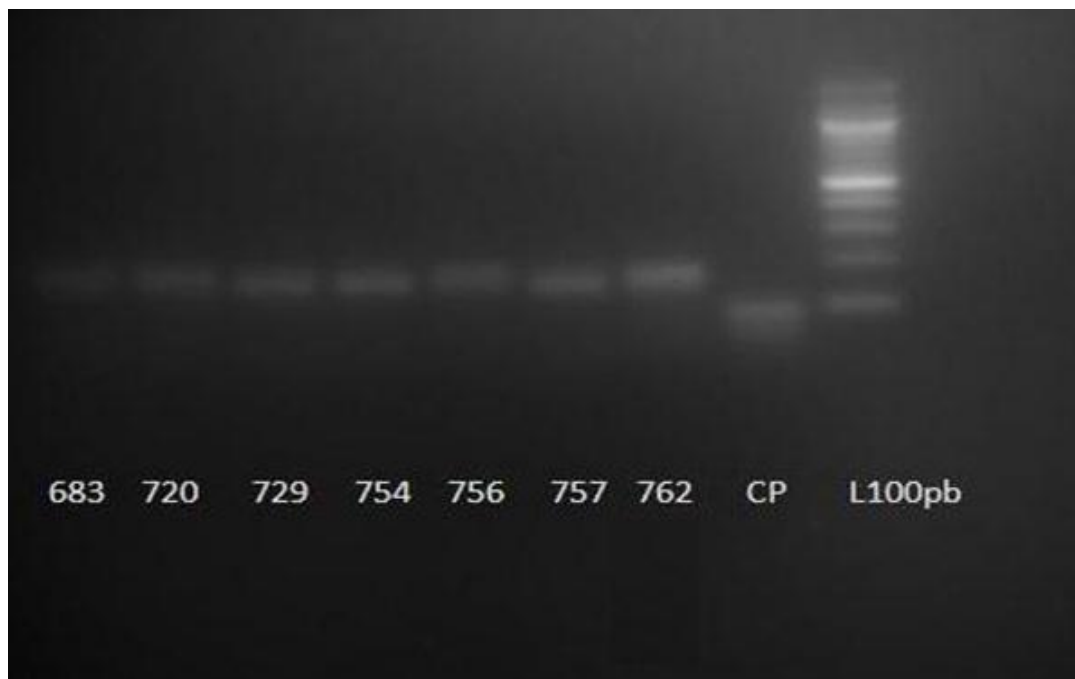
Fonte: Laboratório de Biologia Molecular e Celular/NMT/UFPA.

Fonte: Laboratório de Biologia Celular e Molecular do NMT/UFPA

6.4 ESTUDO MOLECULAR DO CASO REAGENTE PARA HTLV

A Figura 17 demonstra um gel de agarose com produtos de digestão enzimática, no qual se observa um fragmento de 159 pares de base (pb) em sete amostras, dentre elas a amostra objeto deste estudo (762), caracterizando o fragmento amplificado por PCR e não digerido pela *Taq I*, do DNA proviral do HTLV, confirmando a presença do vírus e determinando a infecção pelo HTLV tipo 1.

Figura 17: Gel de agarose com produto de digestão enzimática de 159 pares de base (pb) da região pX do genoma do HTLV-1.



L100pb= Ladder 100 pb e CP= controle positivo HTLV-2.(Fonte: Laboratório de Biologia Celular e Molecular do NMT/UFPA).

7 DISCUSSÃO

O número de casos de câncer tem aumentado de maneira considerável em todo o mundo, configurando-se, na atualidade, como um dos mais importantes problemas de saúde pública mundial. A frequência de distribuição dos diferentes tipos de câncer apresenta-se variável em função das características de cada região, o que enfatiza a necessidade do estudo das variações geográficas nos padrões desta doença, além disso, essas frequências são influenciadas também pela capacidade diagnóstica dos serviços de saúde, o que influencia o seu adequado monitoramento e controle (GUERRA et al., 2005; SILVA et al., 2005).

Neste estudo foram investigados portadores de doenças linfoproliferativas e na análise geral da distribuição dos casos, observou-se frequência de 42,03% (153/364) de LNH em relação às demais neoplasias. Esses dados são semelhantes aos encontrados por Adedayo & Shehu (2004), os quais avaliaram a frequência de HTLV em malignidades hematológicas na República Dominicana e encontraram 51% (50/98) dos pacientes diagnosticados como LNH.

Estudo, realizado no Estado de Minas Gerais por Silva (2007), no qual se observou a frequência de doenças hematológicas associadas a fatores ambientais, entre os linfomas, 59% (35/59) dos casos foram diagnosticados como LNH.

Segundo Colleoni (2009) dentre as neoplasias humanas, os LNH correspondem a 4% das neoplasias, enquanto os LH representam 1% de todos os cânceres. Homem de Mello et al. (2007) afirmam que o número de LNH é aproximadamente cinco vezes maior do que os LH. Neste estudo, na avaliação das frequências dos linfomas, observou-se que os casos de LNH foram aproximadamente duas vezes maiores que os casos de LH.

No Estado do Pará, Monteiro (2010) ao investigar a presença do genoma do Vírus *Epstein-Barr* (EBV) em 118 pacientes com linfoma no Hospital Ophir Loyola (HOL), no período de 1996 a 2005, verificou que 55% (65/118) dos pacientes foram diagnosticados como LH e 45% (53/118) como

LNH. Esses dados estão em desacordo com o estudo atual, caracterizando uma mudança do perfil dos casos de linfomas ou uma subnotificação de LNH no passado.

Quanto à frequência das leucemias, os dados deste estudo demonstram que as Leucemias Linfóides Agudas (LLA) foram mais frequentes que as Leucemias Linfóides Crônicas (LLC), resultados semelhantes aos encontrados por Cazarin et al (2005), os quais observaram que dentre as leucemias, as LLA representaram 23% (342/1478) dos casos e as LLC 10% (147/1478) dos diagnósticos.

No presente estudo, quanto à análise dos perfis de linhagem celular e dos subtipos histológicos, observou-se que cerca de 80% dos pacientes com leucemia não apresentaram a definição do tipo celular e dentre os LNH e LH, 76% e 50%, respectivamente, não apresentaram o subtipo histológico definido.

Diante desses resultados, faz-se necessário salientar a importância da realização, pelos laboratórios de hospitais de referência em oncologia, de exames que colaborem para a melhoria na qualidade e rapidez do diagnóstico dos pacientes, contribuindo para que os mesmos possam ter um melhor prognóstico.

Segundo Almeida (2009) o diagnóstico de leucemias embora firmado pelo mielograma, requer um refinamento com o emprego de análises bioquímicas, citoquímica, citogenética e de imunofenotipagem. Este último método permite detectar com bastante precisão, além da linhagem celular, o nível de diferenciação em que se encontra o processo leucêmico. Quixabeira et al. (2008) destacam a importância da classificação das leucemias segundo o tipo celular, confirmando e complementando o diagnóstico, o que contribui para que o paciente receba um tratamento mais adequado e eficaz.

Nos linfomas, o exame de anatomia patológica é utilizado como um exame de referência para auxiliar na definição de quais exames complementares serão necessários para se definir o diagnóstico, visto que só observando a morfologia celular não é possível chegar a um diagnóstico preciso (GUILHERME et al., 2008). Neste sentido, há um número significativo

de casos em que o diagnóstico final não pode ser baseado apenas em características morfológicas. A resolução deste problema veio com o surgimento das técnicas de imunohistoquímica (TORRES et al., 1995). As reações de imunohistoquímica são utilizadas na elucidação do tecido de origem de uma neoplasia indiferenciada; na pesquisa de fatores prognósticos, terapêuticos e índices proliferativos de algumas neoplasias, na detecção de células neoplásicas metastáticas e na subclassificação de linfomas (WERNER et al., 2005).

Na avaliação sobre a frequência de doenças linfoproliferativas em relação ao gênero, o presente estudo verificou que a ocorrência de LNH foi maior entre os homens, esses resultados estão de acordo com dados descritos pelo INCA (BRASIL, 2011) para a Região Norte, onde os LNH demonstram ser mais frequentes entre homens do que em mulheres. Neste estudo, não houve diferenças entre os gêneros nas LLA, LLC e LH, dados que divergem dos da literatura, os quais demonstram maior frequência de homens acometidos por essas neoplasias (BARION et al., 2007; BORBA et al., 2007; BRASIL, 2011).

Quanto à idade de acometimentos das LLC, essa neoplasia mostrou distribuição normal, a partir da quarta década de vida, com as maiores frequências observadas entre as décadas de 50 a 80 anos. Yamamoto et al. (2005) citam que essas neoplasias apresentam características epidemiológicas peculiares, acometem indivíduos com idade mais avançada (não ocorre em crianças e é rara em indivíduos abaixo dos 30 anos) e a sua incidência varia de acordo com a origem étnica, sendo a leucemia mais frequente em países ocidentais.

Com relação às idades dos pacientes que apresentam LLA, Ecker et al. (2009) afirmam que elas são mais frequentes nas faixas etárias mais jovens e semelhante ao que ocorre no LH, observa-se uma distribuição bimodal, com um segundo pico de idade em torno dos 50 anos.

Cazarin et al. (2005), observaram maior frequência de LLA em indivíduos nas faixas etárias entre a segunda e terceira décadas de vida, semelhante ao encontrado neste estudo e em outros relatados na literatura (FARIAS et al., 2004; FERREIRA & CARVALHO, 2004; GABE et al., 2009).

Considerando os casos de LH registrados no presente estudo, observou-se maior frequência em indivíduos jovens entre 20 e 30 anos, resultados semelhantes aos relatados por outros autores (RECH et al, 2004; PRACCHIA et al, 2005)

Nesta casuística, a faixa etária mais acometida por LNH foram de indivíduos em torno dos 50 a 60 anos. Resultados semelhantes foram descritos por Garcia et al. (2008); Trindade et al. (2011). A incidência dos LNH vem aumentando em todo o mundo, provavelmente isso ocorra em função do aumento no número de diagnósticos precoces de linfomas indolentes, elevação no número de imunodeprimidos (HIV e transplantados) e envelhecimento da população. A mediana de apresentação dessa neoplasia é em torno de 50 anos (COLLEONI et al., 2009).

Na avaliação de fatores socioeconômicos, verificou-se que considerável parcela dos indivíduos com doenças linfoproliferativas atendidos no HOL tinham nível fundamental de ensino, o que poderia contribuir para a maior exposição desses indivíduos a fatores de risco em função da baixa escolaridade.

Lemos et al. (2009) afirmam que o nível escolar, como indicador socioeconômico, está fortemente associado ao nível de renda individual e Klimerman (2009) cita a relação entre baixo nível socioeconômico e as dificuldades no acesso aos serviços de saúde, à falta de informação sobre os fatores de risco e aos métodos de prevenção de neoplasias. Lorenzi (2006) cita a importância das condições socioeconômicas, associando-as as incidências de leucemias e dos linfomas. Ainda segundo esse autor, as condições sociais dos indivíduos, determinam seu estado nutricional e conseqüentemente interferem na resposta aos esquemas de tratamento.

Nesta casuística, no aspecto profissional, destacou-se a frequência de pacientes que relataram desenvolver atividades relacionadas a agricultura. De acordo com Faria et al. (2009), substâncias químicas usadas por agricultores podem atuar como agentes cancerígenos em cânceres ocupacionais. Segundo Siqueira e Cruser. (2007) a utilização dos agrotóxicos no meio rural brasileiro tem trazido uma série de conseqüências, tanto para o ambiente como para a

saúde do trabalhador rural, pelo manejo de agrotóxicos na agricultura familiar, contaminação intradomiciliar e processos de descarte inadequado de embalagens vazias. Neste sentido, são importantes estudos que identifiquem a relação dos agrotóxicos com o desenvolvimento de doenças hematológicas, principalmente com os casos de LNH e LLC, identificados em maior proporção dentre os agricultores com doenças linfoproliferativas deste estudo.

Com relação a procedência dos pacientes com doenças linfoproliferativas atendidos no HOL, observou-se que um número considerável deles afirmou residir na área metropolitana de Belém. Bittencout et al. (2004) afirmam que dentre os principais fatores associados ao maior número de casos de câncer, estão a urbanização e a industrialização, sendo que a concentração da população em grandes centros favorece a exposição aos fatores de risco ambientais como tabagismo, poluição ambiental, disparidades socioeconômicas, etc, aos quais são atribuídos, com relação direta ou indireta, aproximadamente 80% dos casos de câncer.

Por outro lado, deve-se considerar que os dados coletados dos prontuários podem não refletir a realidade, uma vez que estão baseados em relatos dos pacientes e alguns destes, por ausência de atendimento especializado no interior, declararam como endereço residencial os das casas de parentes ou casas de apoio localizadas na Região Metropolitana de Belém.

Nos pacientes com doenças linfoproliferativas atendidos no HOL entre janeiro de 2005 a dezembro de 2011, observou-se que os LNH e as LLA tiveram maior frequência de óbitos e as mais elevadas taxas de letalidade. A LLA é uma doença de evolução rápida, podendo levar ao óbito em poucos meses, merecendo diagnóstico e tratamento precoces. Enquanto na criança o êxito do tratamento quimioterápico e posterior cura ocorre em torno de 80% dos casos, o mesmo não acontece nos adultos com LLA, que respondem mal à quimioterapia convencional e suas variantes, assim como ao transplante da medula óssea, cujos resultados são pouco satisfatórios (FERREIRA & CARVALHO, 2004).

Segundo Brasil (2009) , os linfomas difusos de grande célula B (LDGCB), representam 30% de todos os LNH, sendo o tipo mais comum de

LNH agressivo. Nesta casuística, dentre os LNH, 18,3% (28/153) corresponderam a LDGCB e os outros linfomas agressivos Burkitt, folicular e manto, corresponderam a 1,3% (02/153) cada. A agressividade desses subtipos pode ter contribuído para que os LNH observados no presente estudo tenham sido responsáveis por 51,30% dos óbitos.

A frequência de óbitos e as taxas de letalidade observadas nas LLC e nos LH, demonstraram percentuais relativamente menores, quando comparados com as LLA e LNH. Zago et al. (2004) afirma que a maioria dos pacientes com LLC é assintomático e apresenta considerável qualidade de vida, sem necessidade de tratamento. Lorenzi (2006) assegura que a idade mais elevada é um dos fatores que contribui para o pior prognóstico nos indivíduos com LH. Neste estudo, a idade mais jovem dos indivíduos com LH pode ter contribuído para a menor frequência de óbitos verificada nesse grupo.

A identificação das características gerais das neoplasias incluídas nesta pesquisa contribui para melhorar o conhecimento sobre o perfil das doenças linfoproliferativas no Estado do Pará, permitindo a adoção de condutas que promovam o melhor atendimento e assistência ao paciente com neoplasia.

Vale ressaltar que neste estudo buscou-se analisar todos os pacientes, com idade a partir de 15 anos diagnosticados com doenças linfoproliferativas no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2011, porém, em função do não fornecimento de prontuários pelo departamento médico e estatístico (DAME/HOL), foi possível analisar uma média de 60,7% dos prontuários de casos de doenças linfoproliferativas atendidos em cada ano.

Neste estudo, também se propôs averiguar, dentre as doenças linfoproliferativas, a frequência de indivíduos HTLV reagentes. Assim, a presença de anticorpos anti-HTLV foi observada em 3,17% do total de indivíduos pesquisados, onde em um paciente pode-se identificar que a infecção ocorreu pelo HTLV-1. Os resultados para a frequência de indivíduos HTLV positivos são semelhantes ao encontrado por Silva et al. (2007), ao investigarem a prevalência de HTLV em pacientes com linfomas em um ambulatório de onco-hematologia de São Paulo, o qual obteve 4,5% (2/44) de soropositividade.

Adedayo e Shehu (2004), investigando a presença de HTLV em casos de neoplasias linfoides, em indivíduos com idades entre 3 a 91 anos, durante um período de 10 anos, encontraram 44,4%(16/36) dos indivíduos reagentes entre os LNH, 50% (3/6) nos LH, 37,5% (3/8) nos linfomas não classificados e 16,6% (2/12) nas leucemias crônicas.

Carrascal et al. (2004), ao investigar a ocorrência de HTLV em 356 pacientes com idades de 8 a 88 anos, diagnosticados com LNH e leucemias linfóides entre os anos de 1987 e 1996, encontraram 5 (7,5%) casos positivos para HTLV entre os 75 casos de LNH encontrados na amostra analisada. Carvalho et al. (2007) ao pesquisarem a frequência de HTLV em portadores de doenças hematológicas, sendo 152 com neoplasia de células T, 250 com neoplasias de células B, 67 com leucemia mielóide e 41 com doença de Hodgkin, obtiveram 28,9% de positividade para HTLV, principalmente entre as neoplasias de células T. Barbosa (1997), avaliando a frequência da infecção pelo HTLV-1 em uma série de linfomas/leucemias linfocíticas, encontrou 7,3% (3/41) do total de doenças linfoproliferativas e 33,3% (3/9) dos linfomas T, reagentes para HTLV.

Nesta casuística, todos os indivíduos positivos para HTLV foram identificados entre os pacientes com LNH de imunofenótipo T. Diante desse resultado, evidencia-se a necessidade de intensificar a investigação desse agente viral nos LNH, visto que a menor frequência de investigação de HTLV foi evidenciada nesta patologia.

Van Berg (2003) ao realizar investigação para identificar a presença de HTLV em crianças de 1 a 18 anos, com LLA atendidas no Hospital Ophir Loyola, encontrou 3% (1/54) dos indivíduos soropositivos para HTLV. No presente estudo, nenhum caso investigado de LLA foi reagente, mesmo os definidos como da linhagem T. No entanto, esses resultados não demonstram a real prevalência de HTLV entre as LLA, uma vez que foram realizadas sorologias em apenas 40% dos casos.

A maior parte da literatura científica sobre investigação de HTLV em distúrbios hematológicos limita-se a relatos de casos. A diversidade de manifestações clínicas da LLTA pode contribuir para a dificuldade de

identificação da neoplasia, por exemplo, as formas crônica e *smoldering* são mais difíceis de diagnosticar, sendo os pacientes com muita frequência acompanhados em clínicas gerais ou dermatológicas, por causa das lesões de pele, e somente muito tardiamente são diagnosticados para a leucemia (LOUREIRO, 2005).

Perurena et al. (2003) apresentaram o relato de caso de um paciente diagnosticado com LNH agressivo o qual, após ser submetido a exames complementares, confirmou a infecção por HTLV, vindo a falecer quatro meses após o diagnóstico. Este relato, corrobora outros relatos da literatura médica sobre a agressividade dessa doença.

Araújo et al. (2011) relataram a ocorrência de um indivíduo, de 40 anos, sexo masculino, com diagnóstico de LLTA crônica, apresentando micose subcutânea, que posteriormente progrediu para forma aguda da doença, evoluindo a óbito sete meses após o diagnóstico. Valle et al. (2001) descreveram o caso de um adolescente de 15 anos de idade com infecção pelo HTLV-1 que desenvolveu linfoma cutâneo de células T, confirmado por exame histopatológico e imunohistoquímico, assim como leucemia, diagnosticada por exame clínico e avaliação de sangue periférico. O paciente morreu 3 meses após o início da doença.

Nesta casuística, observou-se a ocorrência de alterações dermatológicas em dois pacientes soro-reagentes. Nobre et al. (2005) relatam que são frequentes as observações de lesões cutâneas entre portadores de HTLV, especialmente em indivíduos portadores de PET/MAH e LLTA. Machado et al. (2004) afirmam que a expansão de células T auto-reativas e secreção acentuada de citocinas pró-inflamatórias como TNF- α estão relacionados ao desenvolvimento desses quadros dermatológicos. Essas investigações não foram realizadas neste estudo.

Freitas et al. (2011) descreveram um relato de caso de uma paciente com LLTA, cuja suspeita surgiu a partir da observação de linfocitose e leucocitose, elevação do DHL, aumento de glânglios cervicais, sendo posteriormente, solicitados exames complementares que identificaram a presença de *flower cell*, imunofenotipagem para célula T madura e exame

sorológico positivo para HTLV. Na investigação acima citada, as características clínicas e laboratoriais permitiram classificar a LLTA como pertencente ao subtipo linfóide. Na presente pesquisa foi observada nos prontuários médicos, a ausência de exames clínicos e laboratoriais importantes para a caracterização da Leucemia Linfoma de Células T do Adulto e seus subtipos, caracterizando a não padronização nos exames solicitados a esses pacientes.

Na caracterização da LLTA, o exame morfológico da células linfóides muitas vezes é o primeiro sinal a despertar para o diagnóstico. Os linfócitos são caracterizados por um acentuado pleomorfismo, irregularidades nucleares e condensação de cromatina nuclear (LOUREIRO, 2011). Zago et al. (2004) destacam a importância do exame morfológico do sangue periférico para o diagnóstico de LLTA, uma vez que as células típicas da doença são linfócitos de tamanho médio com núcleo polilobulado (*flower cell*). Nesta investigação, dos quatro casos com sorologia positiva para HTLV, a pesquisa de *flower cell* foi realizada na amostra sanguínea encaminhada ao NMT, onde observou-se presença de linfócitos atípicos sugestivos de *flower cell*.

Com relação a faixa etária, a LLTA ocorre predominantemente em adultos, cerca de 20 a 30 anos após a infecção viral, no Japão a LLTA surge em torno da quinta década de vida; em estudos realizados na Jamaica e no Brasil, os casos de LLTA ocorreram em torno da quarta década de vida (PROIETTI et al., 2005; LOUREIRO, 2005). Nesta casuística, obteve-se resultado semelhante, com média de idade de 43,75 anos para apresentação de neoplasia hematológica nos pacientes HTLV positivos.

Neste estudo, observou-se que dois casos de linfomas ocorreram em indivíduos HTLV positivos em membros da mesma família. Essa provável via de transmissão vertical, poderia ser confirmada com a realização de estudo filogenético do vírus presente nesses dois pacientes.

Considerando as transmissões intra-familiares, na literatura, há relatos de investigações para identificar a soroprevalência de HTLV entre familiares, dentre esses trabalhos, verifica-se o estudo de Torres et al (2009) que descreveram a ocorrência de 34,6% (9/26) casos HTLV positivos entre contatos sexuais de portadores; na Região Metropolitana de Belém, Costa

(2010) investigou a soroprevalência de HTLV em familiares de pacientes reagentes para HTLV, atendidos no Núcleo de Medicina Tropical encontrando soroprevalência 40% (32/82) nas famílias e 24% (50/208) no total de familiares pesquisados.

Nos casos de possível transmissão intra-familiar, o trabalho da equipe de assistência social e clínica é importante não só na assistência ao paciente, mas também no esclarecimento aos familiares quanto a necessidade de investigação viral entre os familiares e seus parceiros sexuais no sentido de prevenir ou identificar precocemente outras infecções virais.

Além disso, Loureiro (2011) afirma ser importante, para os profissionais da área da saúde, principalmente em áreas endêmicas para o HTLV, a inclusão nos programas de educação, de ampla divulgação das características clínicas e laboratoriais das consequências hematológicas da infecção pelo HTLV-1, com o objetivo de alertá-los para o diagnóstico precoce da neoplasia hematológica.

Também vale salientar, a importância do trabalho da equipe multiprofissional no acompanhamento do paciente com neoplasia, principalmente o serviço social e psicológico, fornecendo acompanhamento e assistência ao paciente no enfrentamento da doença. Dóro et al. (2004), citam a necessidade de um trabalho social de conscientização sobre os recursos de tratamentos atuais, para que o conhecimento científico suplante a negatividade histórica do câncer.

8 CONCLUSÕES

Dentre as doenças linfoproliferativas, observou-se maior frequência de casos de LNH;

Com relação a faixa etária de ocorrência das doenças linfoproliferativas, todas apresentaram comportamento unimodal; sendo que as LLA foram mais frequentes em adultos jovens, as LLC não ocorreram em indivíduos abaixo de 30 anos, os LH foram freqüentes em torno da terceira década de vida e os LNH entre os 50 e 60 anos;

Observou-se a ocorrência mais frequente de Linfomas não Hodgkin entre indivíduos do sexo masculino, nas demais neoplasias não houve diferenças entre os gêneros;

Verificou-se a necessidade de melhor elucidação nos diagnósticos, uma vez que nas leucemias, 80% não apresentaram definição do tipo celular e nos linfomas, mais de 50% não apresentaram o subtipo histológico definidos;

Um considerável número de pacientes oncológicos afirmaram desenvolver atividades relacionadas a agricultura, o que suscita a necessidade de investigação de uma possível exposição ocupacional a agentes cancerígenos;

O maior percentual de óbitos foi observado entre os LNH e a letalidade mais elevada ocorreu entre as LLA;

A prevalência de 3,17% para HTLV obtidas nesse estudo está de acordo com os estudos sobre infecção por HTLV entre leucemias e linfomas no geral;

Dentre os casos reagentes, o início de manifestação clínica das doenças ocorreu a partir dos 30 anos de idade, o que está de acordo com características clínico-epidemiológicas dos casos brasileiros.

Não foram identificados, pacientes HTLV positivos entre os portadores de LH, LLC e LLA. Os casos positivos ocorreram entre os LNH, todos com imunofenotipagem para célula T, sendo que este último grupo evoluiu ao óbito em menos de seis meses.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADEDAYO, O.A.; SHEHU S, M. Human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) and lymphoid malignancies in Dominica: a seroprevalence study. **American Journal of Hematology**, v.77, n. 4, p.336-339, 2004.
- AYRES, M.; AYRES JR, M.; AYRES, D.L, SANTOS, A.A. **Bioestat 5.0: Aplicações estatísticas nas áreas das ciências biológicas e médicas**. Editora do Instituto de Desenvolvimento Sustentável de Mamirauá. Belém, PA. 2007.
- ALMEIDA, T.J.B. Avanços e perspectivas para o diagnóstico da Leucemia Linfóide Aguda. **Revista do Centro Universitário Jorge Amado**, v.5, n.1, p. 40-55, 2009.
- ANDRESEN, V.; PISE-MASISON.; SINHA-DATA, U.; PARKS, R.W.; CECCHINATO, V.; FUKUMOTO, R.; NICOT,C. N.; FRANCHIN, G. Tax-mediated re-routing of HTLV-1 p13 protein to nuclear speckles. **Retrovirology**, v.8, n.1, p. 33-69, 2011.
- ANJOS, A.R.; ALVARES-SILVA, M.; BORELLI, P. Matrix Extracelular e Leucemia. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. v, 22, n.3, p.404-412, 2000.
- ARANGO, C.; RUGELES, MT.; CONCHA, M.; BORRERO, I. I.; LAI, H.; LAI, S.; BERNAL, C.; BERNAL, E. Risk Factors for HTLV-I Mother to Child Transmission: Influence of Genetic Markers. **Brasil. Brazilian Journal of Infectious Diseases**,v. 2, n. 3, p.135-142, 1998.
- ARRUDA, B.C. Avaliação da técnica de PCR em tempo real no diagnóstico da infecção pelo HTLV. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 30, n.1, p.81-82, 2008.
- BARBOSA, Helenemarie Shaer. **Linfomas e leucemias associados à infecção pelo HTLV-I no Estado da Bahia**. 1997. 124 f. Tese (Doutorado)-Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia, 1997. Disponível em: < <http://bases.bireme.br/cgi>> Acesso em 14 jun. 2011.
- BARCELOS, M.M.; NAVARINI, A.L.F.; BELLETTI, R.W.; I-CHING, L. Importância da análise da proteína Pax-5 no diagnóstico diferencial entre linfoma de hodgkin e linfoma difuso de grande células B em biópsias de mediastino. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v.31, n.5, p. 1-6, 2009.
- BARION, A. L.; TSUNETO, L. T.; TESTA, G.V.; LIEBER, S.R.; PERSOLI, L. B.L.; MARQUES, S. B. D.; VIGORITO, A.C.; ARANHA, F. J. P.; EID, K . P.; OLIVEIRA, G. B.; MIRANDA, C.M.; SOUZA, C. A.; VISENTAINER, J. E, L. Associação entre HLA e leucemia em população brasileira de etnia mista. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 53, n. 3, 252-256, 2007.
- BAYDOUN, H.H.;PANCEWICZ, J.; BAI, X.T.; NICOT,C. HTLV-I p30 inhibits multiple S phase entry checkpoints, decreases cyclin E-CDK2 interactions and delays cell cycle progression. **Molecular Cancer**, v.9, n.302, p.3-10, 2010.

BERTAN, F.C.; CASTRO, E.K. Qualidade de vida e câncer: revisão sistemática de artigos brasileiros. **Revista Psico**, v. 40, n.3, p. 366-372, 2009.

BITTENCOURT, A.L.; FARRÉ, L. Leucemia/linfoma de células T do adulto. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v.83, n.4, p- 351- 359, 2008.

BITTENCOURT, A.L.; PRIMO,A.; OLIVEIRA,M.F.P. Manifestações infanto-juvenis da infecção pelo vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV-I). **Jornal de Pediatria**.v.82, n.6, p.411-420, 2006.

BITTENCOURT, R.; SCALETZKY, A.; BOEHL, J, A. Perfil epidemiológico do cancer da rede pública em Porto Alegre-RS. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v.50, 2, p. 95- 101, 2004.

BLATTNER,W.A.;NOMURA,A.;CLARK,J.W.;HO,G.;NAKAO,Y.;GALLO,R.;ROBERT_GUROFF,M. Modes of transmission and evidence for viral latency from studies of human T-cell lymphotropic virus type I in Japanese migrant populations in Hawaii . **Proceedings of the National Academy of Sciences**.v. 83, n.13, p.4895–4898,1986.

BOGENBERGER, J.M .; LAYBOURN, P.J.Human T Lymphotropic Virus Type 1 protein Tax reduces histone levels, **Retrovirology**, v.5, n.9, p. 1-14, 2008.

BORBA, A.M.V.; MONTEIRO, A.M.V.; LIMA, C.M.A.O.; RIBEIRO, E. B.; LUCENA, S. B. G.; SKINNER, L .F. Aspectos da tumografia computadoriza no linfoma em patients abaixo de 20 anos de idade. **Revista de Radiologia Brasileira**, v.40, n.2, p. 87-92, 2007.

BORDUCCHI, D. M. M.; KERBAUY, J.; OLIVEIRA, J. S. R. Linfoma/Leucemia de células T do adulto. **Revista da Sociedade Médica Brasileira**. v. 45, n.1, p. 63-70,1999.

BOXUS, M.; WILLEMS, L. Mechanisms of HTLV-1 persistence and transformation. **British Journal of Cancer**.v.101,p.497 – 1501, 2009.

BRANCO, V.; SALVADOR, M. J.; SILVA, M.R.; MARTINS, P.; CARVALHO, A.; ALMIRO, E.; PORTO, A. Doença de Hodgkin apresentando-se como síndrome febril indeterminado. **Medicina Interna**, v. 5, n. 4, p. 251-253, 1998.

BRAND,H.;ALVES,J.G.B.;PEDROSA,F.; SILVA,N.L. Leucemia de células T do adulto. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**.v.31, n.5, p.1-9, 2009.

BRASILEIRO-FILHO,G.**Patologia**. 7º ed.Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.675 pp.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Básica à Saúde. Departamento tenção Básica. **HIV/ AIDS, Hepatites e outras DST/** Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Básica à Saúde, Departamento de Atenção Básica- Brasília: Ministério da Saúde, 2006. 196 p.il.- (Cadernos de Atenção Básica, n.18) (Série A. Normas e Manuais Técnicos).

BRASIL, Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Gomes da Silva (INCA). Coordenação Geral de Ações Estimativa 2012: **Incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde, 2011. 118p.

BRASIL, Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Gomes da Silva (INCA). Condutas do INCA. **Leucemia Mielóide Crônica**. Revista Brasileira de Cancerologia, v. 40, n.1, p. 5-8, 2003

CALATTINI, S.; CHEVALIER, S.A.; DUPREZ, R.; BASSOT, S.; FROMENT, A.; MAHIEUX,R.; GESSAIN, A. Discovery of a new human T-cell lymphotropic virus (HTLV-3) in Central Africa. **Retrovirology**, v.2, n.30, p.1-4, 2005.

CARNEIRO_PROIETTI, A.B; J.G.R; CATALAN_SOARES, B.C.;MARTINS,M.L.; BRITO_MELO, G.E.A.; MARTINS_FILHO, O.A.;PINHEIRO,S.R.; ARAÚJO, A.Q.C.; GALVÃO_CASTRO, B.; POMBO_DE_OLIVEIRA, M.S.; GUEDES, A.C.; PROIETTI, F.A. Infecção e doença pelos vírus linfotrópicos humanos de células T (HTLV-I/II) no Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**.v. 35, n.5, p. 499-508, 2002.

CARNEIRO-PROIETTI, A.B.F.; CATALAN-SOARES, B.C.; CASTRO COSTA, C.M.; MURPHY, E. L.; SABINO, E.C.; HISADA,M.; GALVÃO-CASTRO,B.; ALCANTARA, L.C.J.; REMONDEGUI, C.; VERDONCK, K.; PROIETTI, F.A.HTLV in the Americas: challenges and perspectives. **Revista Panamericana de Salud Pública**,v. 19, n.1, 2006.

CARRASCAL,E.;CORTÉS,A.;AKIBA,S.;TAMAYO,O.;QUIÑÓNEZ,F.;FLÓREZ,L .;PIAZUELO,B.Epidemiología y patología de la leucemia/linfoma de células T del adulto en Cali y El suroccidente colombiano. **Columbia Médica**. v.35,n.1, 2004.

CARVALHO, S.M, F.; POMBO-DE-OLIVEIRA M.S.; THULER, L.C.; RIOS, M.; COELHO, R.C.; RUBIM, L.C.; SILVA, E.M.; REIS, A.M.; CATOVSKY, D. HTLV-I and HTLV-II Infections in Hematologic Disorder Patients, Cancer Patients, and Healthy Individuals From Rio de Janeiro, Brazil. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 15, n. 3, p. 238-242, 1997.

CATALAN- SOARES, B.; CARNEIRO-PROIETTI, A. B.F.; PROIETTI, F. A. Heterogeneous geographic distribution of human T-cell lymphotropic viruses I and II (HTLV-I/II): serological screening prevalence rates in blood donors from large urban areas in Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v.21, n.3, p.926-931, 2005.

CATALAN-SOARES B, CARNEIRO-PROIETTI AB, PROIETTII FA, Grupo Interdisciplinar de Pesquisas em HTLV. Vírus-T linfotrópico humano em familiares de candidatos a doação de sangue soropositivo: disseminação silenciosa. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v.16, n.6, p. 387-394, 2004.

CATALAN-SOARES, B.C.; PROIETTI, F.A.; CARNEIRO-PROIETTI, A.B.F. Os Vírus Linfotrópicos de Células T Humanos (HTLV) na última década (1990-2000). **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 4, n. 2, p. 1-15, 2001.

CAZARIN, G.; AUGUSTO, L.G.S.; MELO, R.A.M. Doenças hematológicas e situação de risco ambiental: a importância do registro para a vigilância epidemiológica. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v.10, n.3, p. 380-390, 2007.

CHAMPS, A.P.S.; PASSOS, V.M.A.; BARRETO, S.M.; VAZ, L.S.; RIBAS, J.G.R. Mielopatia associada ao HTLV-1: análise clínico-epidemiológica em uma série de casos de 10 anos. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.43,n.6,p.668-672, 2010.

COSTA, Carlos Araújo. **Transmissão intrafamiliar do HTLV: Investigação sorológica em familiares de pacientes acompanhados no ambulatório do Núcleo de Medicina Tropical da UFPA**. 2010. 125 f. Dissertação (Mestrado) - Programa de Mestrado em Doenças Tropicais- Núcleo de Medicina Tropical, Universidade Federal do Pará. Belém, 2010.

COLISSON, R.; BARBLU, L.; GRAS, C.; RAYNAUD, F.;HADJ-SLIMANE, R.; PIQUE, C.; HERMINE, O.; LEPELLETIER, Y.; HERBEUVAL, J. Free HTLV-1 induces TLR7- dependent innate immune response and TRAIL relocalization in killer plasmacytoid dendritic cells. **Blood**, v.115, n.11, p. 2177-2185, 2010.

COLLEONI, G.W.B.; INAOKA, R.J. Linfoma não Hodgkin: aspectos clínicos, prognóstico e tratamento na era do rituxumabe. **Diálogo Científico**, nov/dez.2007. Disponível em: <www.sbinfecto.org.br/anexos/Linfomas%20nao-hodgkin.pdf> Acesso em: 10 jan. 2012.

COLLEONI, G.W.B.; SALLES, M.J.C.; INAOKA, R.J.; GUIMARÃES,T. Linfomas: diagnóstico e tratamento: Uma reciclagem e a interface com a Infectologia. **Infectologia Hoje**, v. 3, n.10, p. 1-6, 2009.

COLOMBO, J.; RAHAL,P. Alterações genéticas em câncer de cabeça e pescoço, **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 55, n.2, p.165-174, 2008.

CORDERO, E.A.A. **Capacidade proliferativa de células progenitoras BCR/ABL - positivas durante o cultivo in vitro**. 2003. 92 f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas). Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre. Rio Grande do Sul, 2003.

CRUVINEL, W.M.; MESQUITA-JÚNIOR, D.; ARAÚJO,J.A. P.; CATELAN, T.T.T.; SOUZA, A.W.S.; SILVA, N.P.; ANDRADE, L.E.C. Sistema Imunitário – Parte I Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória, **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 50, n. 4, p. 434-451, 2010.

DAL-FABRO, M. M. F. J. ; CUNHA, R. V.; BÓIA, M. N.; PORTELA, P.; BOTELHO, C. A.; FREITAS, G. M. B.; SOARES, J.; FERRI, J. ; LUPION, J. HTLV 1/2 infection: prenatal performance a disease control strategy in State of Mato Grosso do Sul. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.41, n. 2, p.148-151, 2008.

DANTAS, E.L.R.; SÁ, F.H.L.;CARVALHO, S.M.F.; ARRUDA, A.P.; RIBEIRO, E.M.; RIBEIRO, E.M. Genética do Câncer Hereditário, **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 55, n.3, p.263-269, 2009.

DELGADO, R.M.V.; LIMA, L.C.; BRAGA, W.S.M. SOROPREVALÊNCIA DO HTLV-I/II EM COMUNIDADES INDÍGENAS DO ESTADO DO AMAZONAS. **VIII Simpósio internacional sobre HTLV no Brasil**, São Paulo, Brasil, 16-19 janeiro 2005, p.117.

DONANGELO, I.; GADELHA, M. Bases moleculares dos adenomas hipofisários com ênfase nas somatotropinomas. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia**, v. 48, n.4, p. 464-479, 2004.

DÓRO, M.P.; PASQUIM, R.; MEDEIROS, C.R.; BITENCOURT, M.A.; MOURA, G.L.O. Câncer e Sua Representação Simbólica. **Psicologia Ciência e Profissão**, v. 24, n.2, p. 120-134, 2004.

ECKER, C.S.; LAGHI, F.V.; SHINZATO, F.; SHINZATO, L.M.; COSTA NETO, J.B. Leucemia linfóide aguda: a importância do laboratório de líquido para o sucesso do tratamento. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 41, n. 3, p. 201-203, 2009.

EDWARDS, D.; FENIZIA, C.; CASTRO-AMARANTE, M.F.; CODY BUCHMANN, PISE-MASISON, C.A.; FRANCHINI, G. Orf-I and Orf-II-Encoded Proteins in HTLV-1 Infection and Persistence. **Viruses**, v. 3, p. 861-885, 2011.

ESTEVINHO, Alexandra Paula Roxo. **Estudo do gene CD56 em doentes com leucemia crônica de células *natural killer* CD56 negativas**. 2004. 101f. Dissertação (Mestrado)- Programa de Pós-Graduação em Oncologia). Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar. Porto, 2004.

FARIA, M. A. M.; ALMEIDA, J. W. R.; JANETA.; D. M. T. Mortalidade por câncer na região urbana industrial da Baixada Santista, SP- Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v.33, n. 3, p.255-261, 1999.

FARIAS, M.G.; CASTRO, S.M. diagnóstico diferencial das leucemias linfóides agudas. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 40, n.2, p. 91-98, 2004.

FARRÉ, L. Patogênese da Leucemia/Linfoma de Células T do Adulto (ATL). **Gazeta Médica da Bahia**, v.79, n.1, p.18-24, 2009.

FERREIRA, L.S.C.; COSTA, J.H.G.; COSTA, C.A.; MELO, M.F.C.; ANDRADE, M.L.; MARTINS, L.C.; ISHIKAWA, E.A.Y.; SOUSA, M.S. Soroprevalência do vírus linfotrópico de células T humanas em comunidades ribeirinhas da região nordeste do Estado do Pará, Brasil. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v.1, n.3, p.103-108, 2010.

FERREIRA, M.L.; CARVALHO, J.C.M. Leucemia Linfóide Aguda em adulto: relato de caso. **Revista Médica Ana Costa**, v.9, n.3, p.1-5, 2004.

FIGUEIRÓ-FILHO, E.A.; LOPES, A.H.A.; SENEFFONTE, R.A.; SOUZA-JÚNIOR, V.G.; BOTELHO, C.A.; DUARTE, G. Infecção pelo vírus linfotrópico de células T humanas e transmissão vertical em gestantes de estado da Região Centro-Oeste do Brasil. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 27, n. 12, p.719-725, 2005.

FRANCHINI, G.; FUKUMOTO, R.; DUNDR, M.; VALERI, V. W. HTLV-1 p12I and p30II Proteins in Viral Persistence and Pathogenesis. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v.9, p.447-448, 2005.

GABE, C. ALMEIDA, D.R.; SIQUEIRA,L.O. Avaliação de eventos infecciosos oportunistas em crianças portadoras de leucemias. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 31, n.2,p.74-79,2009.

GARCIA, M. M.; AZEVEDO, A.F.; ARGOLO, E.C. Linfoma em cabeça e pescoço: as várias faces de um tumor. **Revista Imagem**, v.30, n. 3, p. 103-111, 2008.

GARICOCHEA, B. Patogênese da Leucemia Crônica. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 27, n. 4, p. 241-246, 2005.

GARÓFOLO, A.; AVESANI, C.M.; CAMARGO, K.G.; BARROS, M.E.; SILVA, S.R.J.; TADDEI, J.A.A.; SIGULEM, D.M. Dieta e câncer um enfoque epidemiológico. **RevistaNutrição**, v. 17, n. 4, p. 491-505, 2004.

GINZBURG, WEISS, S.H.; MACONAL, M.G. HTLV-III exposure among drug users. **Cancer Research**, v. 45, n.1, p. 4605-4608, 1985.

GOTO,K.; SAEKI,K.;KURITA,M.;OHNO,S. HTLV-I associated uveitis in central Japan. **British Journal of Ophthalmology**, v.79, n.11, p.1018-20, 1995.

GRASSMANN,R.;BERCHTOLD,S.;RADANI,I.;FLECKENSTIN,B.;SODROSKI,J. ;HASELTINE,W.A.;RAMSTED,V.Region of Human T-Cell Leukemia Virus type, 1 x region proteins in immortalization of primary human lymphocytes in culture . **Journal of Virology**, v.66, n.7, p.4570-4575, 1992.

GRAZIANI,G.;PASQUALETTI,D.; LOPEZ,M.; D'ONOFRIO,C.TESTI,A.M.; MANDELLI,F.; GALLO,R.C.; BONMASSAR,E. Increased susceptibility of peripheral mononuclear cells of leukemia patients to HTLV-I infection in vitro. **Blood**, v.69, p.1175-1181, 1987.

GREER, C.E, PETERSON, S.L, KIVIAT, CN.B, MANOS, M.M. PCR amplification from paraffin-embedded tissues: effects of fixative and fixation time. **American Journal of Clinical Pathology**, v.95, n.2, p.117-24, 1991

GUERRA, M. R. 2005; GALLO, C.V.M.; MENDONÇA, G.A.S. Risco de câncer no Brasil: tendências e estudos epidemiológicos mais recentes. **Revista Brasileira de cancerologia**, v. 51, n. 3, p. 227-234, 2005.

GUILHERME, R.S.; CAPUTTO, L.Z.; FONSECA, A.L.A.; PEREIRA, J.; FONSECA, F.L.A. Exames laboratoriais complementares indicados no apoio ao diagnóstico de linfoma. **Arquivo Brasileiro de Ciências da Saúde**, v.33, n.3, p.185-194, 2008.

HAMERSCHLAK, N. Manifestações reumáticas associadas a doenças oncohematológicas. **Einstein**, v.6, n.1, p.89-97, 2008.

HATTA, Y.; KOEFFLER, H.P. Role of tumor suppressor genes in the development of adult T cell leukemia/lymphoma (ATLL). **Leukemia**, v.16, p. 1069-1085, 2002.

HINUMA, Y.; NAGATA, K.; HANAOKA, M.; NAKAI, M.; MATSUMOTO, T.; KINOSHITA, K.I.; SHIRAKAWA, S.; MIYOSHI, I. Adult T-cell leukemia: antigen in an ATL cell line and detection of antibodies to the antigen in human sera. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 78, n.10, p.6476-80, 1981.

HIRATA, M.; HAYASHI, J.; NOGUCHI, A.; NAKASHIMA, K.; KAJIYAMA, W.; KASHIWAGI, S.; SAWADA, T. The Effects of Breastfeeding and Presence of Antibody to p40 tax Protein of Human T Cell Lymphotropic Virus Type-I on Mother to Child Transmission. **International Journal of Epidemiology**, v. 21, n.5, p. 989-994, 1992.

HOMEM-DE-MELO, C.N.; MARTINS, M.L.C.; CHAMANE, DALTON.; PINTO, K.O.; SANTOS, N.O.; LUCIA, M.C.S. Intervenções psicológicas realizadas na clínica oncohematológica: discussão acerca das possibilidades clínicas apresentadas na literatura. **Psicologia Hospitalar**, v.5, n. 1, p. 73-99, 2007.

HORI, M.; AMI, Y.; KUSHIDA, S.; KOBAYASHI, M.; UCHIDA, K.; ABE, T.; MIWA, M. Intrauterine Transmission of Human T-Cell Leukemia Virus Type I in Rats. **Journal of Virology**, v.69, n.2, p.1302–1305, 1995.

IGAKURA, T.; STINCHCOMBE, J.C.; GOON, P.K.C.; TAYLOR, G.P.; WEBER, J.N.; GRIFFITHS, G.M.; TANAKA, Y.; OSAME, M.; BANGHAM, C.R.M.; HTLV-I spreads between lymphocytes by vírus-induced polarization of the cytoskeleton. **Science**, v.29, p.1713-1716, 2003.

JAFFE, E.S.; HARRIS, N.L.; HARALD STEIN, H.; ISAACSON, P.G. Classification of lymphoid neoplasms: the microscope as a tool for disease discovery, **Blood**, v.112, p.4384-4399, 2008.

JEANG, K.T. HTLV-1 and Adult T-Cell Leukemia insights into viral transformation of cell 30 years after vírus Discovery. **Journal of the Formosan Medical Association**, v.109, n.10, p.688-693, 2010.

JEMAL, A.; BRAY, F.; CENTER, M.M.; FERLAY, J.; WARD, E.; FORMAN, D. Global cancer statistics. **Cancer Journal for Clinicians**, v.61, n.2, p. 69-90, 2011.

JONES, K, S.; AKEL, S.; PETROW-SADOWSKI, C.; HUANG, Y.; BERTOLETTE, D.C.; RUSCETTI, F.W. Induction of Human T Cell Leukemia Virus Type I Receptors on Quiescent Naive T Lymphocytes by TGF- β . **Journal Immunology**, v.174, p. 4262-4270, 2005.

JONES, K.S.; LAMBERT, S.; BOUTTIER, M.; BENIT, L.; RUSCETTI, F.W.; HERMINE, O.; PIQUE, C. Molecular Aspects of HTLV-1 Entry: Functional Domains of the HTLV-1 Surface Subunit (SU) and Their Relationships to the Entry Receptors. **Viruses**, v. 3, p.794-810, 2011.

JOURNO,C.; MAHIEUX, R. HTLV-1 and Innate Immunity. **Viruses**, v. 3, p. 1374-1394, 2011.

JURACH, Márcia Terezinha. **Expressão do p53 e relação clínico patológica no adenocarcinoma do reto**. 2003. 97f. Dissertação (Mestrado)- Programa de Pós-graduação em Medicina Cirúrgica. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, 2003.

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

KALYANARAMAN, V. S.; SARNGADHARAN, M. G.; ROBERT_GUROFF, M.; MIYOSHI, I.; GOLDE,D.; GALLO,R.C. New subtype of human T-cell leukemia virus (HTLV-II) associated with a T-cell variant of hairy cell leukemia. **Science**, v.218, n.4572, p.571-573, 1982.

KANNIAN,P.;GREEN,P.L. Human T Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1): Molecular Biology and Oncogenesis. **Viruses**, v.2,p.2037-2077, 2010.

KATAMINE, S.; MORIUCHI, R.; YAMAMOTO,T.;TERADA, K.; MIYAMOT, T.; EGUCHI, K.; TSUJI, Y.; YAMABE, T.; HINO, S. HTLV-I proviral DNA no sangue do cordão umbilical de bebês nascidos de mães portadoras. **The Lancet**, v.343, p.1326-1327, 1994.

KLIMERMAN, J. O Câncer como um Indicador de Saúde no Brasil. **Revista de Cancerologia**, v.45, n.3, p.1-4, 1999.

KLUG, W.S. **Conceitos de genética**.9 ed.Porto Alegre: ARTMED, 2010.

KOYANAGI,Y.;ITOYAMA,Y.;NAKAMURA,N.;TAKAMATSU,K.;KIRA,J.;IWAMAS A,T.;GOTO,I.;YAMAMOTO,N. In vivo infection of Humna T-cell Leukemia Virus type I non-T cells.**Virology**,v.196,p.25-33,1993.

LAIRMORE, M.D.; ANUPAM, R.; BOWDEN, N.; HAINES, R.; HAYNES, R.A.H.; RATNER, L.; GREEN, P.L. Molecular Determinants of Human T-lymphotropic Virus Type 1 Transmission and Spread.**Viruses**, v. 3, p. 1131-1165, 2011.

LANNES, P.; NEVES, M.A.O.; MACHADO,D.C.D.;MIANA,L.C.; SILVA,J.G.; BASTOS,V.H.V. Paraparesia Espástica Tropical – Mielopatia associada ao vírus HTLV- I: possíveis estratégias cinesioterapêuticas para a melhora dos padrões de marcha em portadores sintomáticos.**Revista neurociências**, v.14,n.3,2006

LEMOS, J.J.S. Assimetria na escolaridade induz desigualdades na distribuição de renda no Brasil.**Revista Econômica do Nordeste**, v. 40, n.3,p. 619-638,2009.

LERARIO, A.M.; MENDONÇA, B.B.; LIU, C.J. Avanços Recentes no Conhecimento dos Mecanismos Moleculares envolvidos na tumorigênese adrenocortical. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabolia**, v. 49, n. 5, p. 753- 768, 2005.

LICÍNIO, M.A.; SILVA, M.C.S. Importância da detecção das mutações no gene FLT3 e no gene NPM1 na leucemia mieloide aguda – Classificação da Organização Mundial de Saúde 2008. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 32, n. 6, p. 476-481, 2010.

LIMA, J.M.; SERAFIM, P.V.P.; SILVA, I,D,C,G.; FORONES, N.M. Estudo do polimorfismo genético no gene p53 (códon 72) em câncer colorretal. **Arquivos de gastroenterologia**, v. 43, n.1, p. 1-6, 2006.

LIMA, T.V.R.; WANZELLER, A.L.M.; MOURA, A.; LINHARES, A.C. Anticorpos para HTLV -I e HTLV -II entre doadores de sangue em Belém, Brasil. **Revista Paraense de Medicina**, v.13,n.3,1999.

LIMA, Telma Vitorina Ribeiro Lima. **Caracterização sorológica e detecção molecular do HTLV em amostras de pacinete com distúrbios neurológicos no Estado do Pará**, Brasil (1996-2005). 2006. 104 f. Dissertação (Mestrado)- Programa de Pós-graduação em Doenças Tropicais, Núcleo de Medicina Tropical, Universidade do Estado do Pará, Belém, 2006.

LOPES, A.A.; OLIVEIRA, A.M.; PRADO, C.B. Principais genes que participam da formação de tumores. **Revista de Biologia e Ciências da Terra**, v. 2, n. 2, p. 1-8, 2002.

LOPES, M.S.; CARNEIRO-PROIETTI AB. HTLV-1/2 transfusional e hemovigilância: a contribuição dos estudos de look-back. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 30,n.3, p.229-240, 2008.

LORENZI, J. C. C.; COELHO-CASTELO, A. A. M. Resposta imune contra infecções virais. **Scire Salutis**, v. 1, n. 2, p. 35-44, 2011.

LORENZI, T.F. **Manual de Hematologia- Propedêutica e Clínica**.4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p.295-498.

LOUREIRO, Paula. **Infecção pelo HTLV-1: Diagnóstico e determinação da carga proviral em indivíduos assintomáticos e com enfermidades associadas em serviço de referência no Nordeste**. 2008. 172f. Tese (Doutorado)- Programa de Pós Graduação do Centro de Pesquisas Ageu Magalhães-Fundação Osvaldo Cruz Disponível em <HTTP:// bases.bireme.br>. Acesso 12 mar. 2008.

_____. Manifestações hematológicas da LLTA: desafios para o diagnóstico diferencial. . **VIII Simpósio internacional sobre HTLV no Brasil**, São Paulo, Brasil, 16-19 janeiro 2005, p.117.

_____. Alterações hematológicas em pacientes com infecção pelo HTLV. *Revista Ciências Medicaspe*. Disponível em: < www.revistacienciasmedicaspe.com.br/site/index.php/.../article/.../15> Acesso em: 7 dez. 2011.

LUNA, T.; SANTOS,S.B.; NASCIMENTO, M.; PORTO, M.A.F.; MUNIZ, A.L.; CARVALHO, E.M.; JESUS, A.R. Effect of TNF- α production inhibitors on the production of pro-inflammatory cytokines by peripheral blood mononuclear cells

from HTLV-1-infected individuals. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 44, n. 11, p. 1134-1140, 2011.

MACHADO, P. R. L.; CARVALHO, L. ARAÚJO, M. I. A.S.; CARVALHO, E. M. Mecanismos de resposta immune as infecções. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 79, n. 6, p. 647-664,2004.

MANSUR, Marcela Braga. **Mutações do gene NOTCH1 e outras alterações moleculares relacionadas à etiopatogênese das leucemias linfoblásticas agudas de linhagem T (LLA-T)**. 2008. 102f. Dissertação (Mestrado)- Programa de Pós-graduação em Oncologia, Instituto Nacional do Câncer. Rio de Janeiro, 2008.

MARIN, O.; HASU, K.; REMONDEGUI, C.; SATO, E.; AYE, M.M.; TAKENOUCI, N.; IZUNO, S.; TAJIMA, K. Adult T-cell leukemia/lymphoma in Jujuy, north-west Argentina. **Pathology International**, v.52, n.5, p.348-357, 2002.

MATSUOKA, M. Human T-cell leukemia virus type I (HTLV-I) infection and the onset of adult T-cell leukemia (ATL). **Retrovirology**, v.2, n.27, p.1-13, 2005.

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

MONTEIRO, Talita Antônia Furtado. **Deteção do genoma do vírus de Epstein Barr (EBV) em tecidos de pacientes com Doença de Hodgkin da Região Norte do Brasil**.2010. 102f. Dissertação (Mestrado)- Programa de Pós-Graduação em Biologia de Agentes Infeciosos e Parasitários- Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Pará. Pará, 2010.

MORIUCHI, M.; MORIUCHI, H. Seminal Fluid Enhances Replication of Human T-Cell Leukemia Virus Type 1: Implications for Sexual Transmission. **Journal of Virology**, v.78, n.32, p.12709–12711, 2004.

MURPHY, F.A. On target: vírus taxonomy, classificação and nomenclature of viroses- sith report the International Committee on taxonomy of viroses. **Archives Virology**, v.140, p.1-2, 995.

NAKAUCHI, C. M.; LINHARES, A.C.; MARUYAMA, K.; KANZAKI, L. I.; MACEDO, J. E.; AZEVEDO, V. N.; CASSEB, J. S. R. Prevalence of human t cell leukemia virus-i (HTLV-I) antibody among populations living in the Amazon region of Brazil (preliminary report). **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 85, n.1, p.29-33, 1990.

NASCIMENTO, L.B.;CARNEIRO, M.A.S.;TELES, S.A.;LOPES, C.L.R.;REIS, N.R.;SILVA, A.M.C.; MOTTA_CASTRO, A.C.; OTSUKI, K.; VICENTE, A.C.P.; MARTINS, R.M.B. Prevalência da infecção pelo HTLV-1, em remanescentes de quilombos no Brasil Central.**Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.42,n.6,p.657-660, 2009.

NEELY, S. M. Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma. **The Western Journal of Medicine**, v.150, n.5, p.557-56,1989.

NEJMEDDINE, M.; BANGHAM, C. R., M. The HTLV-1 Virological Synapse. **Viruses**, v. 2, p.1427-1447, 2010.

NEJMEDDINE, M.; NEGI, V. S.; MUKHERJEE, S.; TANAKA, Y.; ORTH, K.; TAYLOR, G. P.; BANGHAM, C. R. M. HTLV-1–Tax and ICAM-1 act on T-cell signal pathways to polarize the microtubule-organizing center at the virological Synapse. **Blood**, v.114, n.5, p.1016-1025, 2009.

NOBRE, V.; GUEDES, A. C.; PROIETTI, F. A.; STANCIOLLO, M. L. M.; SERUFO, J. C.; ANTUNES, C. M.; GROSSI, M. A. Lesões dermatológicas em pacientes infectados pelo vírus linfopropico humano de células T do tipo 1 (HTLV-1). **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 38, n. 1, p. 43-52, 2005.

NOMURA, K.; UTSUNOMIYA, A.; FURUSHOU, H.; TARA, M.; HAZEKI, M.; TOKUNAGA, M.; UOZUMI, K.; HANADA, S.; YASHIKI, K. S.; TAJIMA, K.; SONODA, S. A Family Predisposition to Adult T-Cell Leukemia. **Journal Clinical Experience Haematology**, v.46, n.2, p.67-71, 2006.

NOSAKA, K.; MIYAMOTO, T.; SAKAI, T.; MITSUYA, H.; SUDA, T.; MATSUOKA, M. Mechanism of hypercalcemia in adult T-cell leukemia: overexpression of receptor activator of nuclear factor κ B ligand on adult T-cell leukemia cells. **Blood**, v. 99, p. 634-640, 2002.

OKAMOTO, T.; OHNO, Y.; TSUGANE, S.; WATANABE, S.; SHMOYAMA, M.; TAJIMA, K.; MIWA, M.; SHIMOTOHNO, K. Multi-step carcinogenesis model for Adult T-cell Leukemia. **Journal of Cancer Research**, v.80, p.191-195, 1989.

OKOCHI, K.; SATO, H. Transmission of adult T-cell leukemia virus (HTLV-I) through blood transfusion and its prevention. **AIDS Research**, v.2, n.1, p.157-161, 1986.

OLIVEIRA, Gislaine Barbosa. **Estudo da apoptose espontânea na leucemia linfóide crônica (LLC) e suas relações com os parâmetros clínicos e citocinéticos**. 2002. 94f. Dissertação (Mestrado)- Programa de Pós-graduação em Clínica Médica)- Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas. São Paulo, 2002.

OSAME, M.; IGATA, A.; MATSUMOTO, M.; TARA, M. HTLV-I-associated myelopathy. Japanese. **Journal of Cancer And Chemotherapy**, v.14, n.8, p.2411-6, 1987.

PAES, R. A. P.; VASSALLO, J.; ALVES, A. C.; MENEZES, Y.; SIQUEIRA, S. A. C.; ALDRED, V. L.; SOARES, F.; MORAES, J. C. Classificação da Organização Mundial de Saúde para as neoplasias dos tecidos hematopoiético e linfóide: proposta de padronização terminológica em língua portuguesa do grupo de hematopatologia. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 38, n. 3, p. 237-239, 2002.

PANCAKE, B. A.; WASSEF, E. H.; ZUCKER-FRANKLIN, D. Demonstration of antibodies to human T-cell lymphotropic virus-I tax in patients with the cutaneous T-cell lymphoma, mycosis fungoides, who are seronegative for

antibodies to the structural proteins of the vírus. **Blood**, v.88, n.8, p.3004-3009, 1996.

PARHAM, P. **O Sistema Imune**. 2º ed. ARTMED, 2001.372pp.

PERURENA, J.E.M.; TORRES, H.M.D.; URIA, J.C.; ARENAS,R.C.; LEYVA, L.N.; REYES,I.R.; Leucemia / linfoma T del adulto. Primer caso en Cuba. **Revista Cubana de Medicina**, v.42, n. 3, p.1-6, 2003.

PISE-MASISON, C.A.; MAHIEUX, R.; JIANG, H. ASHCROFT, M. RADONOVICH, M.; DUVALL, J. GUILLERM,C.; BRADY, J.N. Inactivation of p53 by human T-cell lymphotropic virus type 1 Tax requires activation of the NF-kappa β pathway and is dependent on p53 phosphorylation. **Molecular and Cellular Biology**, v. 20, n. 10, p. 3377-3386, 2000.

POIESZ, B.J.; PRUSCETTI, F.W.;GAZDAR,A.F.; BUNN,P.A.; MINNA, J.D.;GALLO,R.C. Detection and isolation of type-c retrovírus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient wich cutaneous T-cell lymphoma. **Proceeding of National Academy of Sciences**, v.77, 7415-7419, 1980.

PORTO, M.A.F.; MUNIZ,A.;JAMARY OLIVEIRA_JÚNIOR,J.; CARVALHO,E.M. Implicações clínicas e imunológicas da associação entre HTLV-1 e estromgiloidíase. **Revista da Sociedade de Medicina Tropical**, v.36, n.6,.641-649, 2002.

PRACCHIA, L.F.; BUCCHERI, V.; MENEZES, Y.; SIQUEIRA, S.A.C.; MORI, N.S.; CHAMONE, D.A.F. Significado prognóstico dos graus histológicos do linfoma de Hodgkin do tipo esclerose nodular. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 41, n. 5, p. 365-675, 2005.

PROIETTI,F.A.;CARNEIRO_PROIETTI,A.B.F.;CATALAN_SOARES,B.C.;EDWARD.LMURPHY,E.L. Global epidemiology of HTLV-I infection and associated diseases. **Oncogene**, v.24, p. 6058–6068, 2005.

PUMFERY, A.; FUENTE, C.; KASHANCHI, F.HTLV-1 Tax: centrosome amplification and cancer. **Retrovirology**, v.3,n.50, p.1-6, 2006.

QUIXABEIRA, V.B.L.;SADDI,V.A. A importância da imunofenotipagem e da citogenética no diagnóstico das leucemias: uma revisão da literatura. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v.40,n.3,p.199-202, 2008.

RECH, A.; BRUNETTO, A.T.; BRUNETTO, A.L. Linfoma de Hodgkin na infância: Avaliação clínico-epidemiológica na unidade de oncologia do hospital de clínicas de Porto Alegre (HCPA).**Revista do Hospital das Clínicas de Porto Alegre**,v. 24. p.1-2, 2004.

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

RIVOIRE, W.A.; CORLETA, H.V.; BRUM, I.S.; CAPP, E. Biologia molecular do câncer cervical. **Revista Brasileira de Saúde Materna e Infantil**, v.6, n. 4, p. 447-451, 2006.

ROUCOUX,D.F.;WANG,B.;SMITH,D.;NASS,C.C.;SMITH,J.;HUTCHING,S.T.;N EWMAN,B.; LEE,T.H.; CHAF,D.M.; MURPHY, E.L. A prospective study of sexual transmission of human T lymphotropic virus (HTLV)-I and HTLV-II. **Journal Infective Diseases**, v.191, n.9, p.1490-1497, 2005.

SAGGIORO, D. Anti-Apoptotic Effect of Tax: An NF-kB Path or a CREB Way? **Viruses**, v.3, p.1001-1014, 2011

SANTOS, L.N.S. LIMA, F.W.M. Epidemiologia, fisiopatogenia e diagnóstico laboratorial da infecção pelo HTLV-I. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v.41, n.2, p.105-116, 2005.

SANTOS,N.C.S.; BENGUA,E.; SANTOS-FORTUNA,E.; ARAUJO,A.C. Confirming the presence of HTLV-1 infection and the absence of HTLV-2 in blood donors from Arequipa, Peru. **Journal Korean Medical Science**, v.15,n.2,2009.

SANTOS, V.I.; ANBINDER, A.L.; CAVALCANTE, A.R. Leucemia no paciente pediátrico: atuação odontológica. **Ciência Odontológica Brasileira**, v.6, n.2, p. 49-57, 2003.

SATO, TOMOO.; AZAKAMI, K.; ANDO, H, ARAYA,N.; YAMANO, Y. Human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) and innate immunity. **Inflammation and Regeneration**, v. 31, n. 1, p. 110-115, 2011.

SEGURADO, A.A.C. **Infecção pelos Vírus Linfotrópicos de Células T Humanas do Tipo I (HTLV-I) e II (HTLV-II)**.In. VERONESI, R.; Focaccia R. Veronesi: Tratado de infectologia. 3 ed.São Paulo: Editora Atheneu, p.569-574, 2005.

SHAH,N.;WACHSMAN,W.;CANN,A.J.;SOUZA,L.;SLAMON,D.J.;CHEN,I.S.Y.Co mparison of the trans-activation capabilities of the human T-cell leukemia vírus type I and II x proteins. **Molecular and Cellular Biology**, v.6,n.11, p.3626-3631,1986.

SHARRÓN, L.M.; SCHELL, T.D.; ACHEAMPONG, S.; RAHMAN, S.; KHAN, Z.K.; JAIN, P. Presentation of human T cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) Tax protein by dendritic cells: the underlying mechanism of HTLV-1-associated neuroinflammatory disease. **Journal of Leukocyte Biology**, v. 86, n. 5, p. 1205-1216, 2009.

SHIMIZU, K. High Prevalence of HTLV-I Infection Among the Family Members of a Patient With Adult T-Cell Leukemia/ Lymphoma From Northeastern Japan. **American Journal of Hematology**, v.61,p.78–81,1999.

.SILVA, F.A.; DOBBIN, J.A.; POMBO DE OLIVEIRA, M.S. Leucemia-linfoma de células T do adulto no Brasil: epidemiologia, tratamento e aspectos controversos. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v.48, n.4, p. 585-595, 2002.

SILVA, H.C.; PINTO, F.P.C.; SICILIANO, O. I.; SILVA, B.N. Linfoma de Hodgkin e nódulos pulmonares múltiplos. **Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Rio de Janeiro**, v. 16, n. 4, p. 103-106, 2007.

SILVA, Jandira Maciel. Cânceres Hematológicos na Região Sul de Minas Gerais. 2007. 181f. Tese (Doutorado)- Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, Universidade de Campinas, São Paulo, 2007.

SILVA, J.M.; NOVATO-SILVA, E.; FARIA, H.P.; PINHEIRO, T.M.M. Agrotóxico e trabalho: uma combinação perigosa para a saúde do trabalhador rural. **Ciência e Saúde Coletiva**, v.10, n.4, p. 891-903, 2005.

SILVA, M.; FONSECA, F.L.A.; SANT'ANNA, A.V.L.; OLIVEIRA, C.G.B.; MOREIRA, A.P.F.; SCHINDLER, F.; PINTO, J.L.F.; PEREIRA, V.P.; GÁSCON, T.M. Prevalência de HTLV I e II em Pacientes com Linfoma no Ambulatório de Onco-Hematologia da Faculdade de Medicina do ABC. **Revista News Lab**, v.82, 2007.

SIQUEIRA, S.L.; CRUSER, M.H.L. Agrotóxicos e saúde humana: contribuição dos profissionais do campo da saúde. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 42, n.3, p. 584-590, 2007.

SONODA,S.;FUJIYOSHI,T.;YASHIKI,S. Immunogenetics of HTLV-I/II and associated diseases. **Journal of acquired immune deficiency syndromes and human retrovirology**, v.13,n.1,p.119-1123, 1996.

SONODA, S.; LI, H, C.; TAJIMA, K. Ethnoepidemiology of HTLV-1 related diseases: Ethnic determinants of HTLV-1 susceptibility and its worldwide dispersal. **Japanese Cancer Association**, v. 102, n.2, p.295-301, 2011.

SOUSA, V.B.; ESCOBAR, E.M.A. Atuação do enfermeiro na assistência à criança com Leucemia Linfoblástica Aguda. **Revista de enfermagem da UNISA**, v.3, p. 8-12, 2002.

SOUZA-MACHADO, A.; CRUZ, A. A.; GALVÃO, T. S.; CARVALHO, E.M. Immunopatogênese da infecção pelo HTLV-1: influência sobre a resposta imune tipo 2. **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**, v.26, n. 4, 2003.

TAJIMA, K. The 4th nation-wide study of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) in Japan: estimates of risk of ATL and its geographical and clinical features The T- and B-cell Malignancy Study Group. **International Journal Cancer**, 45, n.2, p. 237-243, 1990.

TANIGUCHI, Y.; NOSAKA,K.; YASUNAGA,J.; MAEDA,M.; MUELLER,N.; OKAYAMA,A.; MATSUOKA,M. Silencing of human T-cell leukemia virus type I gene transcription by epigenetic mechanisms. **Retrovirology**, v. 2, n.64, p. 1-16, 2005;

TRINDADE, I.; ALMEIDA, M.; COIMBRA, F.; PORTELA, C.; ESPERANÇA, S.; MARQUES,H. Linfomas não-Hodgkin extraganglionares: uma análise retrospectiva. **Revista da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna**, v. 18, n.1, p.12-16, 2011.

TORRES, L.F.B.; NORONHA, L.; TELLES, J, E,Q. A importância da imunohistoquímica no diagnóstico anátomo-patológico em hospital geral: análise de 885 casos. **Jornal Brasileiro de Patologia**, 31, n. 2, p.65-71, 1995.

TORRES, H.M.D.;SANCHEZ, C.N.; SUI, O.C.; ARMAS, M.B.; RUIZ, J.S.; CABALLERO, A.L.L. Seguimento seroepidemiológico de contatos sexuais de indivíduos seropositivos al HTLV-I em Cuba. **Revista Cubana de Medicina Tropical**, v.61, n.3, p. 269-274, 2009.

TUKE, P.W. LUTON, P. GARSON, J.A. Differential diagnosis of HTLV-I and HTLV-II infections by restriction enzyme analysis of nested PCR productes. **Journal of Virology Methods**, v. 40, n.2, p.163-74, 1992

UCHIYAMA, T.; YODOI,J.; TAKATSUKI, K.;UCHINO,H. Adult T-cell leucemia: Clinic and hematologic features of 16 cases, **Blood**, v. 50, p.481-492, 1977.

VALLE, A.C.F.; GALHARDO, M.C.G.; LEITE, A.C.C.; ARAÚJO, A.Q.C.; CUZZI-MAYA, T.; MACEIRA, J.P.;DOBBIN, J. Adult T-cell Leukemia/lymphoma associated with HTLV-1 infection in a Brazilian adolescent. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 43, n. 5, p.283-286, 2001.

VALLINOTO, A.R.C.; A.C.R, MUTO.; PONTES,G.S.; MACHADO,L.F.A.; AZEVEDO,U.N.; SANTOS, S.E.B.; RIBEIRO-SANTOS, A.K.C.; ISHAK, M.O.G.; ISHAK,R. Serological and molecular evidence of HTLV-I infection among Japanese immigrants living in the Amazon region of Brazil. **Journal Infective Diseases**, v. 57, p. 156-159, 2004.

VAN BERG, Ana Virgínia Soares. **Investigação da presença do Vírus Linfotrópico de células T Humanas em Leucemia Linfóide Aguda na infância**. 2003. 88 f. Dissertação (Mestrado)- Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais, Núcleo de Medicina Tropical, Universidade Federal do Pará, Belém, 2003.

VERDONK, K.; GONZÁLEZ, E.; VAN-DOOREN,S.; VANDAMME, A.; VANHAM, V.; GOTUZZO, E.; Human T lymphotropic vírus 1: recente knowledge about na ancient infection. **TheLancet Infectious Diseases**, v. 7, p. 266-281, 2007.

VERRASTRO,T. **Hematologia e Hemoterapia - Fundamentos de Morfologia, Fisiologia, Patologia e Clínica**. 3 ed.São Paulo, Atheneu, 2004.

VRIELINK, H.; REESINK, H.W.HTLV-I/II prevalence in different geographic locations. **Transfusion Medicine**, v. 18, n.1,p.46-47,2004.

WARD, L.S. Entendendo o **Processo Molecular da Tumorigênese**. Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia, v.43, n.4, p. 351-360, 2002.

WEISS, R.A. Retroviruses and câncer. **Current Science**, v.81, n.5, p.528-534, 2001.

WERNER, B.W.; CAMPOS A.C.;NADJL, M.; TORRES, L.F.V. Uso prático da imuno-histoquímica em patologia cirúrgica. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v.45, n.5, p.353-364, 2005.

WILLIAMS, C. K.; ALEXANDER, S. S.; BODNER, A.; LEVINE, A.; SAXINGER, C. GALLO, R.C.; BLATTNER, W.A. Frequency of adult T-cell leukaemia/lymphoma and HTLV-I in Ibadan, Nigeria. **British Journal of Cancer**, v. 67, n. 4, p. 783-786, 1993.

WILLIAMS, C.K.O.; ALEXANDER, S.S.; BODNER, A.; LEVINE, A.; SAXINGER, C.; GALLO, R.C.; BLATTNER, W.A. Frequency of adult T-cell leukaemia/lymphoma and HTLV-I in Ibadan, Nigeria. **Journal of Cancer**, v.67. p.783-786, 1993

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

YAMAMOTO, M.; FIGUEIREDO, V.L.P. Epidemiologia da leucemia linfocítica crônica e leucemia linfocítica crônica familiar. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 27, n. 4, p. 229-232, 2005.

YAMAMOTO, T.; TERADA, K.; NICHIDA, N.; MORIUCHI, R.;SHIRABE, S.;NAKAMURA, T.;TSUJI, Y. Inhibitory activity in saliva of cell-to-cell transmission of human T-cell lymphotropic vírus type 1 in vitro: evaluation of saliva as na alternative source of transmission. **Journal of clinical microbiology**, v. 33, n.6, p. 1510-1515, 1995.

YANG, L.; KOTOMURA,N.; HO, Y.; ZHI,H.; BIXLER, S.; SCHELL,M.J.; GIAM, C. Complex Cell Cycle Abnormalities Caused by Human T-Lymphotropic Virus Type 1 Tax. **Journal of Virology**, v. 85, n. 6, p. 3001-3009, 2011.

YASUNAGA. J.; MATSUOKA, M. Molecular mechanisms of HTLV-1 infection and pathogenesis. **International Journal Of Hematology**, v. 94, n.5, p.435-42,2011.

YOSHINAGA, M.; YASHITAKA,S.;OKI,T.;NAGATA,Y.;SONODA,S. A maternal risk factor for mother-to-child HTLV-I transmission: viral antigen producing capacities in culture of peripheral blood and breast Milk cells. **Journal of Cancer Research**, v.86, p. 649-665,1995.

ZAGO, M.A.; FALÇÃO, R.P.; PASQUINI, R. **Hematologia: Fundamentos e Práticas**.1 ed.Rio de Janeiro: Atheneu, 2004.

APÊNDICES

APENDICÊ A- Ficha do paciente

Registro HOL:		Data do registro: Data do óbito:	
Nome:		Idade:	
Procedência:			
Sexo:	Estado Civil:	Profissão:	
Impressão diagnóstica:			
Resultado mielograma/Anatopatológico:			
Imununohistoquímica/ Imunofotipagem:			
Sorologia para HTLV:			
Reagente ()	Não reagente ()	Indeterminada ()	Não realizada ()
Exames complementares:			

APÊNDICE B- Termo de Consentimento Livre e esclarecido



Termo de Consentimento Livre e Esclarecido-TCLE

Título: SOROPREVALÊNCIA DA INFECÇÃO PELO VÍRUS LINFOTRÓPICO DE CÉLULAS T HUMANAS EM PORTADORES DE DOENÇAS LINFOPROLIFERATIVAS ATENDIDOS NO HOSPITAL OPHIR LOYOLA, BELÉM, PARÁ.

O texto abaixo busca dar esclarecimentos sobre o estudo a ser realizado em casos de Leucemia/Linfoma de Células T do Adulto atendidos no Hospital Ophir Loyola (HOL). Você está sendo convidado a participar voluntariamente (sem custo) desta pesquisa que tem como objetivo investigar a presença do Vírus Linfotrópico de Células T Humanas (HTLV) que pode estar relacionado ao desenvolvimento da doença leucemia/linfoma das células T do adulto (um tipo raro de câncer).

Este vírus é transmitido por contato sexual, através da exposição a sangue contaminado (tanto por transfusão sanguínea como pelo uso comum de agulhas contaminadas em grupos usuários de drogas) e através do aleitamento materno (da mãe para o filho). Caso você aceite participar, será coletado um pouco de sangue e serão tomados todos os cuidados necessários para se evitar complicações durante a coleta de sangue.

Posteriormente, nessa amostra de sangue, será investigada a presença do vírus, que será realizada em laboratório especializado da UFPA. Os casos positivos para a infecção serão orientados e convidados para o acompanhamento clínico-ambulatorial e laboratorial no Núcleo de Medicina Tropical/UFPA, onde serão esclarecidos sobre as formas de se evitar a transmissão do HTLV e sobre as principais doenças relacionadas. Todas as informações coletadas serão mantidas em sigilo, assegurando a anonimato dos participantes, para evitar qualquer dano moral, uma vez que serão utilizados apenas pelos pesquisadores.

Fica claro que o sujeito da pesquisa ou o seu representante legal, pode a qualquer momento, retirar seu consentimento, que esta pesquisa não apresenta nenhum tipo de ônus para o sujeito da pesquisa e que sua desistência em nada comprometerá o atendimento deste sujeito aos serviços oferecidos pela equipe do projeto.

Sheyla Fernanda da Costa Barbosa
(Pesquisadora responsável)

Endereço: Conjunto Denise Melo, Bl. L1, Apto: 202-Br.316 Km 03- Ananindeua-PA-Fone: (91) 81839093

Ambulatório do Núcleo de Medicina Tropical: Av. Generalíssimo Deodoro, nº 92, Umarizal;
Fone:32016812.

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Declaro que li e compreendi as informações sobre a pesquisa, que me sinto perfeitamente esclarecido sobre o conteúdo da mesma, assim como os seus riscos e benefícios. Declaro ainda que, por minha livre vontade, aceito participar da pesquisa cooperando com a coleta de material para exame.

Assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável

Belém, / /2010

APÊNDICE C- Quadro representativo das características clínicas dos casos de LNH com sorologia positiva para HTLV-1.

Casos	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4
Identidade				
Sexo	Masc	Fem	Fem	Fem
Idade	30	53	60	41
Hemograma				
Hemácias	4,94 milhões/ml	3,36 milhões/ml	3,73 milhões/ml	—
Leucócitos	40.400 / mm ³	7.700 / mm ³ (1,0% atípicos)	66.800 mm ³	192.300 mm ³
Linfócitos	—	70 %	41.416 / ml (62 %)	95 %
Plaquetas	347/mm ³	146.000	436.000 / ml	93.000 / ml
Flow cell	—	—	Presença	"Células atípicas"
Bioquímica:				
DHL	—	350 U/L	980 U/L	1.736 U/L
Dosagem de Cálcio	—	—	1,16 mmol/L	—
Uréia	159 mg/dl	62 mg/dl	—	29 mg/ml
Creatinina	2,70 mg/dl	1,40 mg/dl	—	1,20 mg/dl
Clínica				
Queixa inicial	Tumorção	Perda de peso e dor óssea	Lesões cutâneas crostosas	Lesões fibro-ulcerativas
Localização	Submandibular	Torácica	Disseminada na pele	Membros inferiores
Diagnóstico clínico	Linfoma	Linfoma	Linfoma cutâneo	Linfoma
Tempo de evolução	3 meses	4 meses	3 meses	2 meses
Morbidade associada	Pneumopatia bilateral (RX)	Adenomegalias generalizadas	Sarna Norueguesa	Sarna Norueguesa
Complicação	Hemorragia VO (*)	Hepato-esplenomegalia	Visceromegalia	Hepato-esplenomegalia
Causa do óbito	Hemorragia disseminada	Insuficiência respiratória	IR (**)+ Choque	IR + Choque
Característica neoplásica				
Classificação	LNH	LNH	LNH	LNH
Localização principal	Cervical	Linfonodo	Pele (disseminado)	Pele e linfonodo
Tipo de proliferação	Células T	Célula T	Células T	Células T
Imunohistoquímica	Proliferação: 75 % (cal. T)	Imunofenótipo T	Proliferação: T CD3-CD4-CD8	Proliferação: T CD30-CD45

ANEXOS

ANEXO A- Classificação das neoplasias hematológicas segundo a OMS, 2008.

Linfomas não-Hodgkin
Neoplasias B e T precursoras:
<ul style="list-style-type: none"> • Linfoma/leucemia linfoblástica precursora B • Linfoma/leucemia linfoblástica precursora T <p>Neoplasias de células B maduras:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leucemia linfocítica crônica / linfoma linfocítico de pequenas células • Leucemia prolinfocítica de células B • Linfoma linfoplasmacítico / macroglobulinemia de Waldenström • Linfoma da zona marginal esplênico • Leucemia "<i>Hairy cell</i>"
• Neoplasias de plasmócitos
<ul style="list-style-type: none"> - Mieloma de plasmócitos - Plasmocitoma - Doença de depósito monoclonal de imunoglobulina - Doença de cadeia pesada • Linfoma de células B extranodal da zona marginal (linfoma MALT) • Linfoma de células B nodal da zona marginal • Linfoma folicular • Linfoma de células do manto • Linfoma difuso de grandes células B • Linfoma de grandes células B mediastinal (tímico) • Linfoma de grandes células B intravascular • Linfoma primário de cavidade

Continuação
<ul style="list-style-type: none"> • Linfoma / leucemia de Burkitt
<ul style="list-style-type: none"> • Granulomatose linfomatóide
Neoplasias maduras de células T e NK:
<ul style="list-style-type: none"> • Leucemia prólinfocítica de células T • Leucemia linfocítica de células grandes granulares T • Leucemia agressiva de células NK • Leucemia/linfoma de células T do adulto • Linfoma de células T/NK extranodal, tipo nasal • Linfoma de células T enteropático • Linfoma de células T hepatoesplênico • Linfoma de células T subcutâneo, “panniculitislike” • Linfoma de células NK blástico • Mucose fungóide/“Sézary syndrome” <ul style="list-style-type: none"> • Doenças linfoproliferativas cutâneas primárias de células T CD30 positivas - Linfoma anaplásico de grandes células cutâneo primário - Papulose linfomatóide - Lesões “borderline” • Linfoma de células T angioimunoblástico • Linfoma periférico de células T, não específico • Linfoma anaplásico de grandes células
Linfomas Hodgkin
Linfoma Hodgkin, predominância linfocitária nodular
Linfoma Hodgkin clássico:
<ul style="list-style-type: none"> • Linfoma Hodgkin, celularidade mista




Continuação

- Linfoma Hodgkin, esclerose nodular
- Linfoma Hodgkin, rico em linfócitos
- Linfoma Hodgkin, depleção linfocitária

Doenças linfoproliferativas associadas a imunodeficiências:

- Doenças linfoproliferativas associadas a imunodeficiências primárias
- Linfomas relacionados ao HIV
- Doenças linfoproliferativas pós-transplante
- Doenças linfoproliferativas associadas a metotrexato

ANEXO B- Processo Nº 2010/124909- Aprovação pela Divisão de Ensino e Pesquisa do Hospital Ophir Loyola

	GOVERNO DO ESTADO DO PARÁ SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE HOSPITAL OPHIR LOYOLA	
DIRETORIA DE ENSINO E PESQUISA DEPARTAMENTO DE ENSINO E PESQUISA DIVISÃO DE PESQUISA E PREVENÇÃO DE CÂNCER AUTORIZAÇÃO PARA PESQUISA Nº 036/2010		
Belém, 08 de setembro de 2010		
À Chefia da Divisão de Quimioterapia		
Sr. (a) Chefe,		
<p>Apresentamos as pesquisadoras Maísa Silva de Sousa (pesquisadora responsável) e Sheyla Fernanda da Costa Barbosa, as mesmas, estão autorizadas a realizar pesquisa de dados, no período de 09/09/10 a 30//12/10, para o projeto intitulado: “Soroprevalência de HTLV em Casos de Leucemia Linfoma de Células T do Adulto”. O referido está de acordo com a Resolução nº 196/96 e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Pará.</p>		
<p>Esclarecemos que o projeto acima citado Processo Nº 2010/124909, obedeceu todos os trâmites legais dentro desta Instituição culminado nesta autorização. O mesmo está LIBERADO para o início da pesquisa, sendo obrigatório entregar a esta Divisão, os relatórios de acompanhamento e o trabalho de conclusão ao final da pesquisa obedecendo a regulamentação de Projetos de Pesquisa do HOL.</p>		
<p>Certos de Vossa atenção colocamo-nos à disposição para quaisquer esclarecimentos que se façam necessários.</p>		
Atenciosamente,		
 Rinaldo Antonio Almeida Gonçalves Chefe da Divisão de Pesquisa e Prevenção. de Câncer		
<small>Av. Magalhães Barata, 992 – Bairro São Braz – Belém, Pará – CEP: 66.063-240 site: www.ophirloyola.pa.gov.br / Fone: (0xx91) 33421232</small>		

ANEXO C- Processo Nº 41/2010- Aprovação pelo
Comitê de Ética em Pesquisa com Sere Humanos do NMT/UFPA.

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

PARECER DE ÉTICA DE PROJETO DE PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

1. Protocolo: Nº041/2010-CEP/NMT
2. Projeto de Pesquisa: SOROPREVALÊNCIA DE HTLV EM CASOS DE LEUCEMIA LINFOMA DE CELULAS T DO ADULTO.
3. Pesquisador Responsável: Sheyla Fernanda da Costa Barbosa.
4. Instituição / Unidade: NMT/UFPA.
5. Data de Entrada: 10/08/2010.
6. Data do Parecer: 25/08/2010.

PARECER

O Comitê de Ética em Pesquisa do NMT/UFPA apreciou o protocolo em tela durante a reunião realizada no dia 25/08/2010. Considerando que foram atendidas as exigências da Resolução 196/96-CNS/MS, manifestou-se pela aprovação do parecer do relator.

Parecer: **APROVADO.**

Belém, 25 de agosto de 2010.

Sheyla Fernanda da Costa Barbosa
(Pesquisadora responsável)

Endereço: Conjunto Domus I, Apt. 202-Br.316 Km 03-
Ananias - Belém - PA - CEP: 66093-130

Prof. Teijichi Oikawa
Coordenador do CEP-NMT/UFPA.

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Declaro que li e compreendi as informações sobre a pesquisa, que me foram pessoalmente esclarecidas sobre o conteúdo da mesma, assim como os