

MARIA DO SOCORRO DE OLIVEIRA CARDOSO

AVALIAÇÃO CLÍNICA DE DOADORES DE  
SANGUE PORTADORES DO VÍRUS LINFOTRÓPICO  
DE CÉLULAS T HUMANAS (HTLV - I/II)

BELEM  
2002

MARIA DO SOCORRO DE OLIVEIRA CARDOSO

**Avaliação clínica de doadores de  
sangue portadores do vírus linfotrópico  
de células T humanas ( HTLV - I/II )**

616.0194  
C268a  
D15  
v. 2

**BELÉM  
2002**

**MARIA DO SOCORRO DE OLIVEIRA CARDOSO**

**Avaliação clínica de doadores de  
sangue portadores do vírus linfotrópico  
de células T humanas ( HTLV - I/II )**

**Dissertação apresentada como exigência  
parcial para obtenção do Título de  
Mestre em Doenças Tropicais no Núcleo  
de Medicina Tropical da Universidade  
Federal do Pará à Banca examinadora,  
elaborada sob a orientação do Prof. Dr.  
José Alexandre Rodrigues Lemos**

**BELÉM  
2002**

616.0194  
C268a  
D15  
v.2

MARIA DO SOCORRO DE OLIVEIRA CARDOSO

**Avaliação clínica de doadores de sangue  
portadores do vírus linfotrópico de células  
T humanas ( HTLV - I/II )**

Dissertação apresentada como exigência parcial para obtenção do Título de Mestre em Doenças Tropicais no Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará à Banca examinadora, elaborada sob a orientação do Prof. Dr. José Alexandre Rodrigues Lemos.

**BANCA EXAMINADORA:**

**Examinador (Orientador):**

Prof. Dr. José Alexandre R. Lemos

**Examinador:**

Prof. Dr. Cláudio S. Carvalho de Amorim

**Examinador:**

Prof. Dr. Clodoaldo Fernando Ribeiro Beckmann

**Examinador:**

Prof. Dr. Antonio Carlos R. Vallinoto

**Julgada em 22 de março de 2002**

**CONCEITO: Excelente**

A minha mãe, meus irmãos e meus sobrinhos.  
Ao Paulo, com carinho.

- ❖ A Deus;
- ❖ À Universidade Federal do Pará;
- ❖ Ao Dr. José Ângelo Crescente pelas primeiras orientações sobre HTLV-I/II;
- ❖ À Fundação HEMOPA, na pessoa de sua Presidência;
- ❖ A Maria Luíza Moutinho e Waldenice Ohana pelo estímulo;
- ❖ Ao Dr. João Carlos e Ana Suely Saraiva;
- ❖ Ao Dr. Benjamim Ohana pela orientação no atendimento neurológico dos pacientes;
- ❖ Aos funcionários da Fundação HEMOPA e UFPA; pela ajuda na busca dos dados necessários para a execução do trabalho;
- ❖ Aos professores do Mestrado pelos ensinamentos;
- ❖ Aos pacientes e familiares do estudo;
- ❖ Ao Paulo, meu eterno companheiro;
- ❖ A minha família, pelo apoio;
- ❖ Aos meus amigos, Anglada e Cecília que quase aprenderam junto comigo

## SUMÁRIO

**LISTA DE FIGURAS**

**LISTA DE QUADROS**

**RESUMO**

**ABSTRACT**

**1 INTRODUÇÃO, 10**

1.1 VÍRUS LINFOTRÓPICO DE CÉLULAS T HUMANAS OU HTLV, 10

1.2 BIOLOGIA DO HTLV, 11

1.3 EPIDEMIOLOGIA E TRANSMISSÃO DO HTLV - I/II, 15

1.4 PATOGENIA, 20

1.5 DOENÇAS ASSOCIADAS AO HTLV-I/II, 22

**1.5.1 Leucemia / Linfoma de células T do Adulto, 23**

**1.5.2 Mielopatia por HTLV-I / Paraparesia Espástica Tropical, 28**

**1.5.3 Uveíte , 32**

**1.5.4 Outras doenças associadas ou relacionadas ao HTLV, 33**

1.6 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DO HTLV - I/II, 35

**1.6.1 Diagnóstico Sorológico , 35**

**1.6.2 Diagnóstico Molecular, 38**

**1.6.3 Isolamento viral, 40**

1.7 TRATAMENTO, 41

1.8 PREVENÇÃO, 42

1.9 HTLV - I/II EM DOADORES DE SANGUE, 43

**2. OBJETIVOS, 48**

2.1 OBJETIVO GERAL, 48

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS, 48

**3 METODOLOGIA, 49**

**4 RESULTADOS, 51**

**5 DISCUSSÃO, 59**

**6 CONCLUSÕES, 63**

**ANEXOS, 64**

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS , 70**

## LISTA DE FIGURAS

- FIGURA 1 Representação esquemática do HTLV-I e as diferentes proteínas que compõem a partícula viral, 12
- FIGURA 2 Ciclo de replicação do HTLV-I, 13
- FIGURA 3 Representação esquemática da formação de novas partículas virais, 14
- FIGURA 4 Soroprevalência de HTLV-I/II de doadores de sangue em 20 estados brasileiros, 46
- FIGURA 5 Soroprevalência de HTLV-I/II em doadores de sangue no Hemocentro do Pará, 47
- FIGURA 6 Distribuição das freqüências de sexo dos pacientes, 51
- FIGURA 7 Distribuição dos pacientes por intervalo de idade (anos), 51
- FIGURA 8 Distribuição dos pacientes por tipos de HTLV, 52
- FIGURA 9 Distribuição da idade (anos) dos pacientes sintomáticos por intervalo de década, 54
- FIGURA 10 Distribuição dos pacientes por sexo e tipos de HTLV, 55
- FIGURA 11 Distribuição dos sintomas por especialidades, 55
- FIGURA 12 Distribuição dos sintomas neurológicos, 56
- FIGURA 13 Distribuição do grupo controle por referência de sintomas, 57

## LISTA DE QUADROS

- Quadro 1 Sistema de pontos para diagnóstico de L/LTA, 27
- Quadro 2 Critérios estabelecidos para diagnóstico de L/LTA, 28
- Quadro 3 Critérios de diagnóstico da PET/HAM, 30
- Quadro 4 Planilha resumida dos pacientes, 53
- Quadro 5 Candidatos à doação de sangue do grupo controle com queixas, 58

## ABSTRACT

The human T-cell lymphotropic virus type I and II (HTLV-I/II) are retrovirus that can be transmitted through blood transfusion. These virus are associated with tropical spastic paraparesis (TSP), adult T-cell leukemia/lymphoma (ALT/L) and other immunomediated systemic diseases. In this study, clinic symptoms related to these virus have investigated to use in clinical screening of the candidates for blood donation. It used standard procedures to clinical evaluation from 30 blood donors in Tropical Medicine ambulatory of the Universidade Federal do Pará, seropositives for HTLV-I/II, confirmed by the polymerase chain reation method. Fourty blood donors candidates, that was chosen randomily, It studied as a control group through complementary clinical inquiry. Thirty patients studied, 23 of these were HTLV-I positive and 07 HTLV-II positive. The symptoms referred in the evaluation, some patients referred more thar one, 15 patients (50%) did not referred any symptoms, and the other (50%) presented many kinds of symptoms, however, 12 presented only neurological symptoms. Five patients presented tingles, 05 muscular force decrease, 04 constipation, 02 paresthesia, 02 subcutaneous nodes, 01 urinary incontinence, 01 smudgy vision, and 01 libido decrease. In the control group, 05 candidates referred neurological symptoms. The results of this study indicate that symptoms such as, muscular force decrease and tingles have to asked to blood donors candidates in order to reduçe the risk of transfusional infection.

## RESUMO

Os vírus linfotrópicos de células T humanas do tipo I e II (HTLV-I/II) são retrovírus que podem ser transmitidos por transfusão de sangue. Estes vírus estão associados com paraparesia espástica tropical (PET), leucemia/linfoma de células T do adulto (L/LTA) e outras doenças sistêmicas imunomediadas. O presente estudo teve como objetivo investigar sinais clínicos de patologias associadas a esses vírus para utilizar na triagem clínica de candidatos à doação de sangue. Usou procedimentos padronizados para avaliação clínica de 30 doadores de sangue soropositivos para HTLV-I/II confirmados pela técnica da reação em cadeia da polimerase (PCR) matriculados no ambulatório do Núcleo de Medicina Tropical da UFPA. Paralelamente, através de interrogatório clínico complementar, estudou grupo controle com 40 candidatos à doação de sangue escolhidos aleatoriamente, que tiveram resultados sorológicos negativos. Dos 30 pacientes examinados, verificou que 23 eram portadores de HTLV-I e 07 HTLV-II. Na avaliação clínica, 15 pacientes (50%) não referiram queixas, a outra metade apresentou sintomas diversos e alguns com mais de uma queixa, sendo que 12 pacientes com queixas exclusivamente neurológicas. Observou 05 pacientes com formigamentos; 05 com diminuição da força muscular; 04 com constipação intestinal; 02 com parestesia; 02 com nódulos subcutâneos; 01 com incontinência urinária; 01 com visão borrada; 01 com diminuição do libido. No grupo controle, 05 candidatos (12,5%) referiram queixas. Os resultados indicam que diminuição da força muscular e formigamentos devem ser questionados na triagem clínica prévia à doação de sangue para reduzir risco de infecção transfusional.

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1. VÍRUS LINFOTRÓPICO DE CÉLULAS T HUMANAS OU HTLV

O vírus linfotrópico de células T humanas tipos I e II (HTLV-I/II) são agentes da família *Retroviridae*, da subfamília *Oncovirinae*, que apresentam genoma de ácido ribonucleico (RNA), infectam células T maduras, geralmente CD3<sup>+</sup> e CD4<sup>+</sup>. O HTLV-I foi o primeiro retrovírus a ser isolado na espécie humana e apresenta semelhança biológica ao vírus da leucemia de bovinos (BLV) e ao vírus da leucemia de Células T de símios (STLV) (Hall *et al.*, 1993; Green & Chen, 1994).

A busca dos retrovírus como agentes causadores de certas enfermidades na espécie humana, é uma larga história de entusiasmo, euforia e dificuldades. Transcorreu-se muito tempo antes de que se desenvolvessem as técnicas necessárias para identificação dos retrovírus humanos. Os primeiros indícios foram estabelecidos no princípio da década de 1980, quando duas equipes de pesquisadores, simultaneamente, nos Estados Unidos e no Japão anunciaram o descobrimento do primeiro retrovírus humano em um paciente com linfoma cutâneo de células T, cujo vírus isolado foi chamado de vírus linfotrópico de células T humanas tipo I (HTLV-I), sendo o primeiro tumor humano firmemente associado com infecção viral (Poiesz *et al.*, 1980; Hinuma *et al.*, 1981), posteriormente foi associado especialmente com Leucemia/Linfoma de células T do adulto (L/LTA) e uma doença neurológica crônica conhecida como paraparesia espástica tropical ou mielopatia associada ao HTLV-I (PET/HAM) ou a outras imunopatologias (Poiesz *et al.*, 1993; Green & Chen, 1994).

No Brasil o primeiro estudo de soroprevalência do HTLV foi publicado em 1986 (Kitagawa *et al.*, 1986), pelo qual os autores identificaram uma população de imigrantes japoneses provenientes de Okinawa com índice de positividade de 13%.

O HTLV-II foi isolado pela primeira vez de um paciente com leucemia de células pilosas (*hairy cell leukemia*). Sua associação com desordens clínicas específicas ainda não está claramente definida, entretanto, há um acúmulo de evidências de que HTLV-II pode estar associado com a patogênese de doenças neurológicas pouco comuns e a doenças linfoproliferativas (Berger *et al.*, 1991; Murphy *et al.*, 1993; Hall *et al.*, 1994a; Murphy *et al.*, 1997)

## 1.2. BIOLOGIA DO HTLV

A partícula viral é formada por um nucleocapsídeo envolvido por uma membrana lipoproteica (Figura 1). Como todos os retrovírus, contém genoma viral formado de RNA (ácido ribonucleico) com duas cópias da cadeia por partícula (Cann & Chen, 1996).

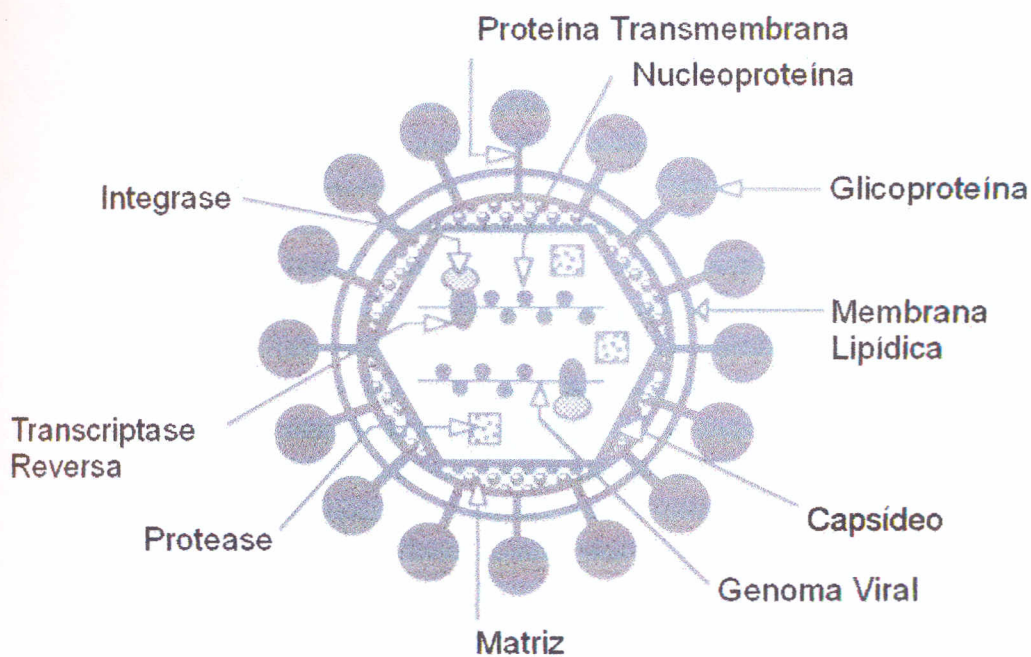


FIGURA 1: Representação esquemática do HTLV-I e as diferentes proteínas que compõem a partícula viral (Adaptado de Zaninovic *et al.*, 1992).

Os retrovírus se diferenciam dos demais tipos de vírus na sua replicação que passa por uma fase intermediária de DNA (ácido desoxirribonucleico), chamada provírus, sintetizado a partir do RNA viral (Figura 2), onde uma molécula de RNA serve como matriz para a síntese de DNA. O processo é realizado através da enzima transcriptase reversa (RT) que é codificada pelo genoma viral, quando o vírus penetra na célula (Coffin, 1996).

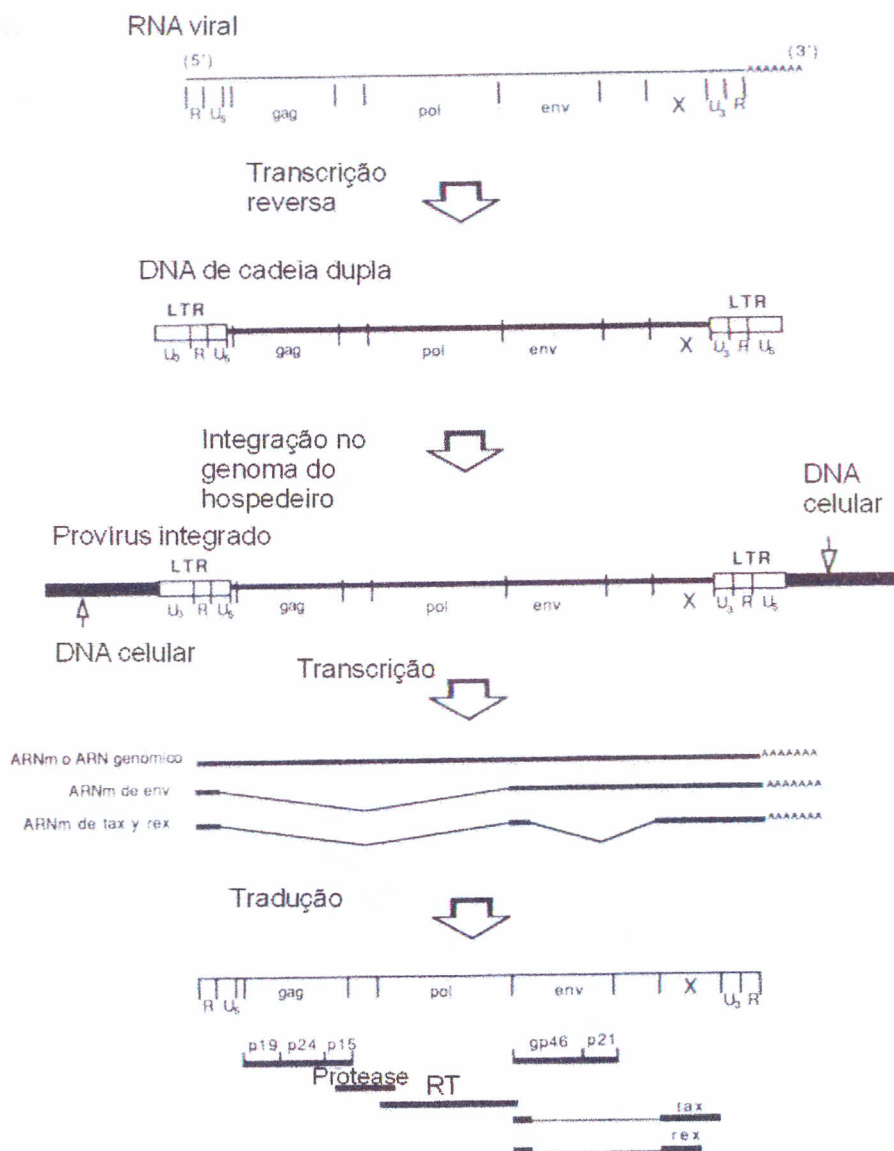


FIGURA 2: Ciclo de replicação do HTLV-I (Adaptado de Zaninovic *et al.*, 1992).

Uma vez sintetizadas, as duas cadeias de DNA penetram no núcleo, quando se integram ao genoma do hospedeiro. Neste estado, o genoma viral (provírus) pode permanecer silencioso por longo período, que em algum momento, continua sua replicação para produzir novas partículas virais (Figura 3). No momento da transcrição do genoma viral, as células do hospedeiro não conseguem distinguir o genoma viral do seu próprio e esta integração torna-se um fenômeno irreversível. A entrada viral na

célula alvo ocorre através de glicoproteínas do envelope que se ligam ao receptor celular e mediam a fusão entre a partícula viral e a membrana celular. As glicoproteínas do envelope, por provocarem respostas humoral e celular, seriam boas candidatas para o modelo de uma possível vacina para o HTLV (Coffin, 1996).

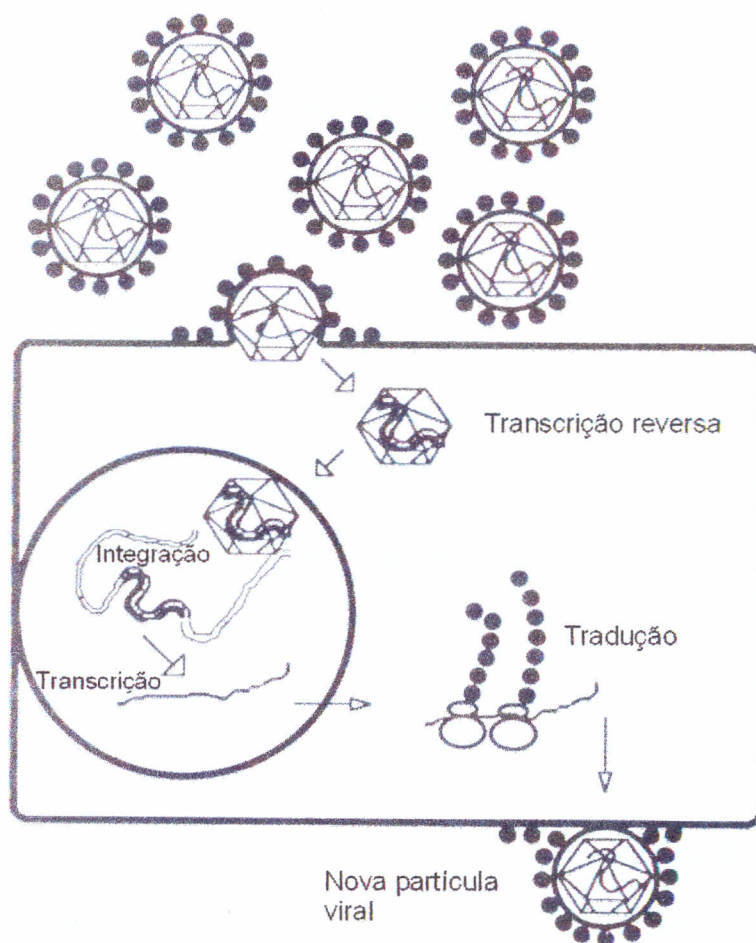


FIGURA 3: Representação esquemática da formação de novas partículas virais (Adaptado de Zaninovic *et al.*, 1992).

O HTLV tem um genoma de fita simples com uma estrutura genética possuindo os genes *gag*, *pol* e *env*, além de uma seqüência próxima à extremidade 3' conhecida

como região pX, a qual contém os genes reguladores *tax* e *rex* (Figura 2). As extremidades do genoma são flanqueadas por duas regiões repetidas, chamadas LTR (*long terminal repeats*), cujas seqüências são essenciais na integração do DNA proviral dentro do DNA cromossômico do hospedeiro e também na regulação transcricional do genoma do HTLV (Can & Chen, 1996).

### 1.3. EPIDEMIOLOGIA E TRANSMISSÃO DO HTLV-I / II

A epidemiologia do HTLV-I/II é um campo de estudo novo, em função da descoberta relativamente recente dos vírus (Poiesz *et al.*, 1980; Hinuma *et al.*, 1981). Poucos estudos para determinação da taxa de soroconversão e da história natural da infecção estão relatados na literatura. A maioria dos trabalhos publicados está relacionada aos pacientes com L/LTA, PET/HAM, doadores de sangue e usuários de drogas intravenosas (UDIV). Os ensaios imunoenzimáticos utilizados para a detecção de anticorpos para HTLV-I/II usualmente possuíam sensibilidade e especificidade relativamente baixas e superestimavam a soroprevalência para os vírus HTLV -I/II (Manns & Blattner, 1991).

Em relação à origem do HTLV-I, tem sido sugerido que a infecção em humanos se originou na África e chegou às Ilhas do Caribe pelo tráfico de escravos e ao Japão através da tripulação africana dos navios portugueses nos séculos XVI e XVII ou por sucessivas migrações em épocas muito remotas (Yamashita *et al.*, 1996). Relacionado ao HTLV-II, parece provável que este vírus tenha sido originado na África ou na Ásia (Goubau *et al.*, 1993a; Goubau *et al.*, 1993b, Neel *et al.*, 1994), sendo posteriormente trazido para o continente Americano durante as migrações humanas que deram origem aos povos ameríndios (Switzer *et al.*, 1995; Biggar *et al.*, 1996; Salemi *et al.*, 1999). A

hipótese da origem asiática do HTLV-II tem sido reforçada pelos achados de infecções pelo HTLV-IIa na Mongólia (Hall *et al.*, 1994b), de onde atribui-se a saída de parte dos ancestrais das populações indígenas das Américas (Greenberg *et al.*, 1986; Cavalli-Sforza *et al.*, 1988).

Enquanto o tipo I tem uma distribuição por todo o mundo, o tipo II parece ser um vírus predominantemente do hemisfério ocidental (Proietti, 1992).

A primeira área endêmica a ser reconhecida foi o Japão, onde encontra-se o maior volume de dados sobre aspectos epidemiológicos e clínicos associados à presença do HTLV-I/II (Yanagihara *et al.*; 1990). O HTLV-I é endêmico no Japão, Caribe, África, América do Sul (incluindo o Brasil) e ilhas da Melanésia. Estudos filogenéticos classificam o tipo I em três grupos: Cosmopolita, da África Central e da Melanésia. O Cosmopolita se divide em quatro subgrupos: A (transcontinental), B (Japão), C (oeste da África) e D (norte da África). Nas Américas são encontrados os subgrupos A e C; no Japão os subgrupos A e B; e na África os subgrupos A, C, D e o grupo da África Central (Blattner *et al.*, 1982; Blattner *et al.*, 1983; Hinuma, 1986; Yamashita *et al.*, 1996).

O HTLV-II é raro no Japão. Alta prevalência foi detectada no Novo México (Hollberg & Hafler, 1993) e também foi detectado entre usuários de drogas intravenosas (UDIV) na América do Norte e Europa; em índios nos Estados Unidos, Panamá (Reeves *et al.*, 1988), Colômbia, Argentina e Brasil (Amazônia brasileira). Neste último, as taxas encontradas variam de 8 a 37%, principalmente entre os índios Kayapó, Mundurucus, Tiriyo e Arara do laranja (Ishak *et al.*, 1995).

Através de estudos em grupos indígenas selecionados, mostrou-se que há pelo menos dois subtipos maiores de HTLV-II, designados de HTLV-IIa e HTLV-IIb (Dube *et al.*, 1993; Hall *et al.*, 1992). Na América do Norte, trabalho realizado em doadores

de sangue e UDIV, mostrou que a maioria detectada era HTLV-IIa (Dube *et al.*, 1993; Eiraku *et al.*, 1995; Hall *et al.*, 1994a), em contrastes aos estudos em populações indígenas nativas com predominância do subtipo Iib (Ijichi *et al.*, 1993; Pardi *et al.*, 1993) ou foi encontrado ambos os subtipos em alguns casos (Hjelle *et al.*, 1993b). Estudos moleculares de HTLV-II no Brasil (áreas urbanas e populações indígenas), indicaram que estes vírus são filogeneticamente do subtipo Iia (Ishak *et al.*, 1995; Switzer *et al.*, 1996). Ishak *et al.* (1995) e Eiraku *et al.* (1996), propuseram a ocorrência de um terceiro subtipo, denominado de HTLV-IIc, entre os índios Kaiapó e os usuários de drogas intravenosas, respectivamente. Um novo subtipo, denominado HTLV-IIId, foi isolado da tribo pigméia Efe Bambuti, no Congo (Vandamme *et al.*, 1998). Vallinoto (2001), concluiu através de análises moleculares e filogenéticas que o HTLV-IIc é uma variante molecular associada ao subtipo Iia e sustenta a hipótese de uma origem africana para os quatro subtipos.

A infecção pelo HTLV-I/II caracteriza-se por agrupamentos (*cluster*) em diferentes regiões geográficas, aumento da soroprevalência com a idade (efeito da idade, efeito de coorte, soroconversão tardia) e soroprevalência mais elevada em mulheres, principalmente após 40 anos de idade (Sarim *et al.*, 1990; Manns & Blattner, 1991). Em relação à idade, a prevalência em crianças é baixa e nota-se uma ascendência da taxa em idades mais avançadas, o que se tenta explicar por exposição precoce com *status* soronegativo (infecção latente) que poderia sofrer a reativação ao longo da vida; ao incremento do título de anticorpos em pessoas já infectadas; efeito coorte com a melhoria das condições sócio-econômicas, nutricionais e ambientais (Blattner *et al.*; 1986).

Para o HTLV-II há hipóteses de que o efeito coorte seja devido epidemia de usuários de drogas nas décadas 60 e 70, com transmissão sexual secundária (Murphy, 1996)

Em relação à soropositividade no sexo feminino ser maior do que no sexo masculino relatada em estudos, procura-se explicar esta predominância por histórias transfusionais mais frequentes e maior eficácia da transmissão sexual homem-mulher (Kaplan *et al.*; 1996).

No Japão, estudo de infecção pelo HTLV entre casais, estimou a eficiência de transmissão de 60,8% dos homens para mulheres comparado a 0,3% de mulheres para homens (Kajiyama *et al.*, 1986). No Brasil, em estudo realizado entre os índios Kayapós, não observou-se diferença considerável entre os sexos (Ishak *et al.*, 1995).

Os mecanismos de transmissão reconhecidos para HTLV-I e HTLV-II são semelhantes (Hall *et al.*, 1994a) e incluem a transmissão vertical de mãe infectada para seu filho, especialmente por aleitamento materno; transfusões de componentes celulares do sangue; os contatos sexuais e o uso de seringas e agulhas contaminadas por via hematogênica (Ishak *et al.*, 1995; Ferreira Jr. *et al.*, 1997).

É bem conhecido que ser usuário de drogas injetáveis é um importante fator de risco como mecanismo de transmissão para infecções por retrovírus humanos. Aproximadamente oitenta países têm documentado infecção por HIV associada ao uso de drogas injetáveis e outros quarenta países têm mostrado padrões de comportamento de usuários de drogas nos portadores de retrovírus (Stimson, 1995; Des Jarlais *et al.* 1996). HTLV-I/II foi primeiramente detectado em UDIV em 1984 (Tedder *et al.*, 1984). Taxas de soroprevalências de HTLV-I/II encontradas nestes grupos foram de 0,4 a 53% nos Estados Unidos. Na Europa, um artigo de revisão na epidemiologia do HTLV-I,

encontrou uma variação entre grupos selecionados e taxas superiores a 18% entre os UDIV. Diferenças no estilo dos estudos e algoritmos testados são as possíveis explicações para estas variações (Taylor, 1996). Nos Estados Unidos e Europa, HTLV-II representa a maioria das infecções entre UDIV (Briggs *et al.*, 1995)

Em 1998, em Salvador, foi encontrado uma soroprevalência de infecção por retrovírus em UDIV, observando-se resultados com altas taxas como: HIV-1 (49,5%), HTLV-I (25,5%) e HTLV-II (8,8%) (Andrade *et al.*, 1998).

A transmissão por contato sexual é comprovada e ocorre, em especial, do homem para mulher através de linfócitos infectados por HTLV-I/II no sêmen (Nakano *et al.*, 1994). A presença de úlceras genitais aumenta o risco de infecção (Murphy *et al.*, 1989).

Em relação aos produtos sanguíneos celulares contaminados com HTLV-I/II como concentrados de hemácias, de plaquetas e de leucócitos são importantes na epidemiologia da infecção. Em estudo realizado no Japão a taxa de soroconversão encontrada em receptores de produtos celulares contaminados com HTLV foi de 63% e o tempo de soroconversão variou de 20 a 50 dias após a transfusão (Okochi, 1984). No Brasil, a investigação sorológica em doadores de sangue tornou-se obrigatória desde 19 de novembro de 1993 pela Portaria nº1376 do Ministério da Saúde.

A transmissão vertical dos retrovírus pode ocorrer por meio da passagem transplacentária ou por amamentação (Ando *et al.*, 1987; Cann & Chen, 1996). No Brasil, detectou-se a presença grande quantidade de linfócitos infectados no leite materno de mães soropositivas (Andrade-Serpa *et al.*, 1995). No Japão, observou-se que 20% das crianças de mães soropositivas para HTLV-I, adquirem a infecção pelo

aleitamento materno e 1 a 2% quando são alimentadas artificialmente (Kinoshita *et al.*, 1987).

A ocorrência de co-infecções de HTLV com outros retrovírus humanos tem se mostrado comum em estudos (Page *et al.*, 1990; Visconti *at al.*, 1993; Vallinoto *et al.*, 1998) por apresentarem as mesmas formas de transmissão, resultando em fatores comuns de risco e em sobreposição de populações expostas (Etzel, 1999). No Brasil tem sido relatado piora do prognóstico e do quadro clínico destes pacientes co-infectados (Gabbai *et al.*, 1993; Caterino-de-Araújo *et al.*, 1994; Casseb *et al.*, 1997; Brites *et al.*, 1997). Em trabalho realizado no sul da Flórida, observou-se doadores de sangue soropositivos para HTLV-I/II associado à presença de Anti-HBc reagente e também há estudos com associação com anti-HCV (Parks *et al.*, 1991).

#### 1.4. PATOGENIA

HTLV-I é um vírus envolvido em várias doenças incluindo L/LTA e PET/HAM. A participação do sistema imune na patogênese destas doenças tem sido sugerida. Alguns indivíduos que expressam estas doenças mostram características imunopatológicas tais como proliferação de linfócitos T. Diversos estudos têm demonstrado que Tax induziu o aumento da expressão de diferentes genes relacionados com o crescimento celular. Isto é principalmente devido ao aumento de produção de interleucina 2 (IL-2) em pacientes infectados pelo HTLV-I. A IL-2 e seus receptores (IL-2R) têm capacidade para causar ativação e diferenciação de linfócitos T (Osame *et al.*, 1990). Dois caminhos para este mecanismo são possíveis: 1) Os linfócitos T são normais e 2) Os linfócitos T se apresentam com defeitos genéticos com possível evolução neoplásica (Gessain *et al.*, 1985), Modelos de experimentos animais podem

ser úteis para detalhar mecanismos de doenças associadas ao HTLV-I, inclusive esclarecendo a transmissão intrauterina (Miwa *et al.*, 1997).

O período de incubação é longo e se estima em 30 anos, pois se supõe que a maioria dos indivíduos se infectaram na infância (transmissão vertical) e grande número de casos de doença neurológica ocorre após os 30 anos de idade. Quando a transmissão é por transfusão, o período de incubação fica em torno de 6 meses a 8 anos, com média de 2 anos (Román, 1988). O número crescente de detecção de doenças relacionadas a estes vírus deixa a interrogar este longo período de incubação, o que deveria ser revisto (Pombo de Oliveira, 2001).

Na PET/HAM, a patogênese nesta entidade não é completamente conhecida e envolve fenômenos multivariáveis de ativação do sistema imune pela presença de antígenos de HTLV-I, gerando processo inflamatório e desmielinização, principalmente da medula espinhal na porção torácica (Iwasaki, 1990; Gessain & Gout, 1992).

Sabe-se que HTLV-I em humanos podem causar infecção crônica das células T  $CD4^+$  e que entre as doenças associadas a ele temos L/LTA. A dinâmica da infecção foi descrita por modelo matemático usando-se diferentes equações, onde permite-se classificar as células em suscetíveis, infectadas latentes e infectadas ativas. As latentes podem albergar os vírus por vários anos até se tornarem ativas e aptas a infectar células T suscetíveis (Stilianakis & Seydel, 1999).

Tem sido proposto que as doenças causadas pelo HTLV-I podem resultar da expressão de uma única seqüência denominada pX dentro do genoma proviral. A regulação alterada dos genes celulares pela transativação de pX pode iniciar o processo de ativação de células T e proliferação com eventos subsequentes como danos

inflamatórios do sistema nervoso no caso de PET/HAM ou transformação maligna na L/LTA (Azizuki *et al.*, 1987).

A infecção pelo HTLV-II tem demonstrado um caráter menos agressivo que pelo HTLV-I, entretanto já há relação com doenças neurológicas e hematológicas. (Murphy, 1993; Hall *et al.*, 1994a; Murphy *et al.*, 1999).

## 1.5 DOENÇAS ASSOCIADAS AO HTLV-I/II

Embora a maioria dos indivíduos infectados por HTLV-I ou HTLV-II se apresente como portadores assintomáticos desses vírus, reconhece-se hoje o papel etiológico do HTLV-I em doenças como a leucemia / linfoma de células T do adulto (L/LTA), doença de alta incidência no sul do Japão (Takatsuki *et al.*, 1985), paraparesia espástica tropical ou mielopatia associada ao HTLV-I (PET/HAM), mielopatia crônica descrita em pacientes do Caribe (Gessain *et al.*, 1985) e posteriormente identificada no Japão (Osame *et al.*, 1986), uveíte associada ao HTLV-I (HAU), alveolite linfocítica, outras doenças com alterações hematológicas (linfoma de células T não Hodgkin, síndrome de Sezary e sem alterações hematológicas (polimiosite da musculatura esquelética, artrite de grandes articulações, síndrome de Sjögren) (Chen *et al.*, 1996).

Como nos pacientes com tais doenças há evidências de comprometimento da resposta imune celular, pode favorecer às complicações com infecções por parasitas como *Strongyloides stercoralis* (Hayashi *et al.*, 1997).

Alterações dermatológicas como a dermatite infecciosa, sarna norueguesa, micose cutânea inespecífica parecem ser ainda mais frequentes no grupo de indivíduos infectados pelo HTLV-I; algumas relacionadas às próprias patologias, outras estão associadas à imunossupressão e ainda outras são inespecíficas.

Entre os 15 a 25 milhões de pessoas infectadas no mundo com o HTLV-I, 2% a 10% (300.000 a 1.500.000 pessoas) desenvolvem a LTA ou a PET/HAM durante o transcurso de suas vidas (Gessain, 1996), dependendo de algum fator até o momento desconhecido, possivelmente do tipo ambiental ou genético.

Relatos de casos mais recentes têm verificado a participação de HTLV-II em casos de mielopatias crônicas, clinicamente semelhantes aos de HAM/PET, o que demonstra seu potencial neuropatogênico (Hjelle *et al.*, 1992) e mais raramente relacionado a desordens linfoproliferativas (Hall *et al.*, 1994a).

### **1.5.1 Leucemia / Linfoma de Células T do Adulto**

Uma forma diversa de doença linfoblástica de células T foi observada numa forma endêmica no sudoeste do Japão em 1977, sendo posteriormente definida como uma doença maligna de células T associada ao HTLV-I (L/LTA). A incidência em pessoas soropositivas para o vírus é baixa (1:10.000), mostrando a existência de cofatores que participariam na leucemogênese. Além disso acredita-se que o período de incubação seja longo (Takatsuki *et al.*, 1977).

A L/LTA é uma neoplasia associada ao HTLV-I que ocorre quase exclusivamente em adultos. Na infância, há relato de criança com história de erupções de pele recorrente, tumores subcutâneos e linfocitose em hemogramas que evoluem posteriormente com esta patologia (Lin *et al.*, 1997).

O L/LTA foi descrito no Brasil em 1990 (Pombo de Oliveira *et al.*, 1990) e a partir desta data, vários estudos foram realizados na tentativa de se definir o padrão epidemiológico em nosso país.

Os dados clínicos do L/LTA foram estabelecidos por Takatsuki *et al.*, em 1992: esta patologia ocorre em adultos entre 40 e 70 anos de idade, com média de 58 anos em japoneses e entre 19 e 62 anos, com média de 43 anos no Caribe. Existe predominância de soropositividade no sexo feminino e paradoxalmente, maior acometimento de doença no sexo masculino, numa razão de 1,4:1. Os sinais clínicos mais encontrados com maior frequência ao exame físico são: adenomegalia; hepatomegalia; esplenomegalia e lesões de pele.

Quanto aos dados laboratoriais, a hipercalcemia é complicação frequente e aparece em 28% dos pacientes na ocasião do diagnóstico e em 50% na evolução clínica, acompanhada de lesões osteolíticas (Kiyokawa *et al.*, 1987). A hipercalcemia associada ao L/LTA é mediada por fator humoral (fatores humorais da hipercalcemia nas neoplasias). Outros fatores como a interleucina 1 (IL-1) alfa e IL-1 beta, fator transformador de crescimento beta (TGF- $\beta$ ) e paratormônio estão diretamente implicados à hipercalcemia (Niitsu *et al.*, 1988; Watanabe *et al.*, 1990).

A desidrogenase láctica (DHL) encontra-se elevada na maioria dos pacientes e constitui-se em indicador de agressividade desta patologia. Os níveis séricos de cálcio e DHL refletem a extensão da doença e podem ser utilizados como monitores para avaliar sua atividade, correlacionando-se diretamente com o grau de agressividade clínica (Takatsuki *et al.*, 1992).

A hiperbilirrubinemia pode ser observada nos casos de infiltração hepática, indicando pior prognóstico. Hipergamaglobulinemia é de ocorrência rara e por ser muito frequente nos linfomas não Hodgkin de alto grau de malignidade HTLV-I negativo, é utilizada como fator de diagnóstico diferencial entre as duas entidades (Takatsuki *et al.*, 1992).

Dentre outros marcadores de atividade da doença, destacam-se os níveis séricos de  $\beta 2$  microglobulina e de receptor da IL-2. O primeiro é expresso conjuntamente com antígenos da classe I de HLA nos linfócitos T e o segundo nos linfócitos T ativados (Takatsuki *et al.*, 1992).

O número de leucócitos geralmente está normal ou aumentado no sangue periférico, onde também são observadas células leucêmicas chamadas células em flores (*flower cells*), identificadas pelo aspecto lobulado do núcleo e cromatina nuclear grosseira, achado que a diferencia do núcleo do linfoma linfoblástico. A anemia, neutropenia e plaquetopenia são raramente observadas (Takatsuki *et al.*, 1992).

Estudos citogenéticos mostram que não existem anormalidades estruturais específicas desta patologia, no entanto elas são frequentemente detectadas nas formas agressivas (Sanada, *et al.*, 1985).

O tempo de sobrevida para os subtipos agressivos varia de semanas a mais de um ano. Complicações pulmonares, incluindo pneumonia por *Pneumocystis carinii*, hipercalcemia, herpes zoster disseminado, meningite criptocócica e infecção por citomegalovírus, são as causas mais frequentes de morte (Takatsuki *et al.*, 1992).

Em 1991, foram estabelecidos critérios diagnósticos que classificam o L/LTA em quatro subtipos clínicos (Shimoyama, 1991):

- **Latente** (*smoldering*) - caracterizada pela contagem normal de linfócitos ( $<4 \times 10^9/l$ ) e pela presença de 5% ou mais de linfócitos anômalos (*flower cells*) no sangue periférico, ausência de hipercalcemia, DHL elevada, porém não excedendo cinco vezes o valor normal, não envolvimento do fígado, baço, sistema nervoso central (SNC), ossos ou trato gastro-intestinal. Lesões

de pele ou pulmão podem ser observadas, porém nunca derrame pleural ou ascite;

- **Crônico** - o número absoluto de linfócitos está aumentado ( $>4 \times 10^9/l$ ), ausência de hipercalcemia, DHL aumentada duas vezes, não envolvimento do SNC, ossos, ou trato gastro-intestinal. Comprometimento do fígado, baço, pele e pulmões e alterações histológicas em linfonodos, com ou sem lesões extranodais. Presença de 5% ou mais de linfócitos anômalos no sangue periférico;
- **Linfoma** - neste subtipo não há linfocitose e apenas 1% ou menos dos linfócitos são anômalos. Existe comprometimento de linfonodo com ou sem lesão extranodal. Esta forma se confunde com linfoma não-Hodgkin de alto grau de malignidade;
- **Agudo** - é a forma mais comum de apresentação, onde a doença é muito agressiva e manifesta-se sob a forma leucêmica com lesões tumorais. Pacientes com esta forma muitas vezes apresentam-se com mal estar geral e distensão abdominal. O envolvimento da pele é característico, sendo as formas papular e micropapular as manifestações cutâneas mais frequentes, entretanto, eritemas e nodulações são também observadas. No anátomo-patológico visualiza-se infiltração de espaços perivasculares da epiderme, produzindo muitas vezes a configuração de microabscessos de Pautrier. Alguns pacientes mostram infiltração da pleura e do peritônio, e outros infiltrados do SNC, ossos e medula óssea.

O diagnóstico do L/LTA baseia-se em vários aspectos (Takatsuki *et al.*, 1994):

- 1) Quadro clínico e laboratorial;
- 2) Morfologia atípica de linfócitos;
- 3)

Imunofenotipagem: CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>-</sup>, CD25<sup>+</sup>; 4) Achados histopatológicos de linfoma não-Hodgkin; 5) Detecção de anticorpo anti HTLV-I; 6) Integração monoclonal do HTLV-I proviral no DNA de células neoplásicas.

Nos últimos anos, vários foram os critérios estabelecidos para o diagnóstico de L/LTA, sendo que os mais utilizados são representados nos Quadros 1 e 2.

Quadro 1 - Sistema de pontos para diagnóstico de L/LTA (Matutes & Catovsky, 1992)

Características	Valores dos pontos		
	2	1	0
Marcadores T <sup>+</sup>	CD4 <sup>+</sup> /CD25 <sup>+</sup>	CD4 <sup>+</sup> /CD25 <sup>-</sup>	CD4 <sup>-</sup> /CD25 <sup>-</sup>
Morfologia linfóide (Óptica ou eletrônica)	Presença de <i>flower cells</i> , Pleomorfismo	Presença de células semelhantes às células de Sezary T-pleomórfico	Normal
Histologia do linfonodo Pele		Infiltrado da derme	
Presença de HTLV-I (sorologia ou PCR)	Positivo		Negativo
Hipercalcemia	Presente		Ausente
Região endêmica		Prevalente	Casos esporádicos

Obs: São necessários 5 pontos ou mais para diagnóstico de L/LTA

Quadro 2 - Critérios estabelecidos para diagnóstico de L/LTA (Levine *et al.*, 1994)

<b>Diagnóstico</b>	
<b>Critérios clínicos e de rotina laboratorial</b>	
Hipercalcemia	1 ponto
* Lesões Cutâneas	1 ponto
** Forma Leucêmica	1 ponto
<b>Critérios de pesquisa laboratorial</b>	
Linfoma ou leucemia de células T	2 pontos
Anticorpo para HTLV-I	2 pontos
Receptor para IL-2	1 ponto
Células tumorais positivas para HTLV-I	2 pontos
<b>Classificação do L/LTA</b>	
Clássica	≥ 7 pontos
Provável	5 ou 6 pontos
Possível	3 ou 4 pontos
Inconsistente com L/LTA	< 3 pontos
<b>Exclusão do L/LTA</b>	
Células positivas para B, linfoma nodular ou folicular, linfoma linfoblástico, linfoma linfocítico de pequenas células.	
* Documentação morfológica	
** Mais de 2% de linfócitos anormais.	

### 1.5.2 Mielopatia por HTLV-I / Paraparesia Espástica Tropical

Existem poucas síndromes na medula espinhal, através das quais podem expressar-se com danos inflamatórios, vasculares, tóxicos, tumorais ou traumáticos. Afastadas causas tumorais ou traumáticas, deve-se buscar etiologias potencialmente tratáveis. Entre estas situações clínicas, se incluem as “Mieloneuropatias Tropicais” inicialmente chamadas de “Neuropatias da Jamaica” e atualmente conhecidas como “Paraparesia Espástica Tropical” (PET) que até pouco tempo era considerada uma enfermidade de etiologia desconhecida, entretanto nos últimos anos, foram observadas

evidências de que seria causada pelo vírus HTLV-I. No Japão esta síndrome foi chamada de mielopatia associada ao HTLV tipo I ou HAM (Castro-Costa *et al.*, 1989).

PET / HAM acomete indivíduos predominantemente na faixa etária entre 35 e 49 anos, raramente antes dos 20 anos ou após os 70 anos. Há predominância do sexo feminino sobre o masculino, na proporção de 2,5 : 1 a 3 : 1. O quadro clínico é insidioso e de caráter lentamente progressivo, com diminuição da força muscular dos membros inferiores, associada a queixas sensitivas leves do tipo paralisia nas pernas. Surgem na evolução, queixas autonômicas do tipo urgência miccional, incontinência ou retenção urinária, constipação intestinal, diminuição do libido e da potência sexual. A evolução lenta e progressiva do quadro neurológico frequentemente leva os pacientes a quadros incapacitantes (Gessain & Gout, 1992).

Os critérios diagnósticos de PET/HAM, estabelecidos pela Organização Mundial de Saúde (WHO - 1989) são apresentados no Quadro 3. O quadro clínico rico de paraparesia espástica crônica nem sempre é observado na primeira avaliação. Um sintoma ou sinal isolado pode ser a única evidência de PET/HAM na sua fase inicial.

Quadro 3- Critérios de diagnóstico de PET/HAM (WHO - 1989)

<b>Critérios de diagnóstico de PET/HAM</b>
<p><b>Idade e sexo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frequentemente esporádica, mais comum em adultos e ocasionalmente visto em crianças; às vezes familiar; predomínio nas mulheres.</li> </ul> <p><b>Instalação:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geralmente insidiosa, mas pode ser súbita.</li> </ul> <p><b>Principais manifestações neurológicas:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Paraparesia espástica crônica que progride geralmente de forma lenta, às vezes permanece inalterada após progressão inicial;</li> <li>• Fraqueza dos membros inferiores, de predomínio proximal;</li> <li>• Distúrbio vesical é uma característica precoce; constipação intestinal ocorre mais tardiamente; impotência e diminuição do libido são frequentes;</li> <li>• Sintomas sensitivos como formigamento, agulhadas e queimação são mais proeminentes do que sinais físicos objetivos;</li> <li>• Dor lombar baixa com irradiação para os membros inferiores é comum;</li> <li>• Sensibilidade vibratória é mais frequentemente comprometida que a proprioceptiva;</li> <li>• Hiperreflexia dos membros inferiores, frequentemente com clônus e sinal de Babinski;</li> <li>• Hiperreflexia dos membros superiores e os sinais de Hoffmann e de Trömner são frequentes; a fraqueza pode estar ausente;</li> <li>• Reflexo mandibular exaltado em alguns pacientes.</li> </ul> <p><b>Achados neurológicos menos frequentes:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sinais cerebelares, atrofia óptica; surdez; nistagmo; déficit de outros nervos cranianos; tremor de mãos; ausência ou diminuição do reflexo aquiliano;</li> <li>• Crises convulsivas, déficit cognitivo, demência ou comprometimento da consciência são raros.</li> </ul> <p><b>Outras manifestações neurológicas:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atrofia muscular; fasciculação (rara); polimiosite; neuropatia periférica; polirradiculopatia; neuropatia de nervos cranianos; meningite; encefalopatia.</li> </ul>

No Brasil, Kitagawa (1986) descrevia a presença de anticorpos anti-HTLV-I em descendentes de imigrantes japoneses oriundos da região de Okinawa e residindo no Estado de Mato Grosso. Em 1989, Castro-Costa e colaboradores descreviam casos de PET/HAM no Estado do Ceará, sem avaliar a soropositividade ao HTLV-I, o que foi feito em São Paulo, quando os primeiros casos de PET/HAM associados à presença do HTLV-I foram identificados (Castro-Costa *et al.*, 1994a). Desde então passaram a ser descritos em praticamente todas as regiões brasileiras (Castro-Costa *et al.*, 1994b e Menna-Barreto *et al.*, 1995).

PET/HAM é caracterizada histopatologicamente como um processo inflamatório crônico progressivo da medula espinhal (Ohshio *et al.*, 1993).

O diagnóstico laboratorial da infecção pelo HTLV-I está basicamente relacionado com a demonstração da presença de anticorpos contra as proteínas virais. Também se podem utilizar outros métodos como a detecção do vírus e de seus produtos ou o isolamento e identificação do vírus (Andrade-Serpa, 1996). No caso de PET/HAM pode-se observar:

- Presença de anticorpos anti-HTLV-I ou de antígenos no sangue e no LCR;
- LCR pode apresentar pleocitose linfocitária moderada;
- Células em flores (linfócitos lobulados) podem estar presentes no sangue e/ou no LCR;
- Pode ocorrer hiperproteinorraquia leve a moderada;
- Isolamento viral quando possível no sangue e/ou no LCR.

Relatos de casos recentes têm verificado a participação de HTLV-II em casos de mielopatias crônicas, clinicamente semelhantes aos de PET/HAM, o que demonstra seu potencial neuropatogênico (Hjelle *et al.*, 1992).

As mielopatias espásticas crônicas progressivas de causa desconhecida são consideradas um contínuo desafio e têm semelhanças clínicas com a PET/HAM, entretanto o que as diferem é a soro-positividade para o HTLV (Castro-Costa *et al.*, 2001).

### 1.5.3. Uveíte

Uveíte é um termo genérico que se refere à inflamação, tanto no trato uveal como de outras partes do bulbo ocular, como a retina, o nervo óptico, o corpo vítreo, a córnea e a esclerótica. Recentemente, estudos clínicos, soroepidemiológicos e virológicos têm apontado um tipo de uveíte intermediária associada ao HTLV-I (Sugimoto *et al.*, 1993)

Estudos soroepidemiológicos, oftalmológicos e virológicos, realizados na região Sul do Japão por Mochizuki *et al.* (1992), contribuíram para que se definisse uma nova entidade clínica relacionada ao vírus linfotrópico de células T humanas do tipo I: a uveíte associada ao HTLV-I, em portadores assintomáticos destes retrovírus. Esses estudos demonstraram que: a) a soroprevalência de anticorpos anti-HTLV-I em pacientes com uveíte idiopática era significativamente mais alta do que a encontrada em pacientes com uveíte de etiologia definida ou em pacientes com doenças oculares não-uveíticas; b) as manifestações oculares de uveíte associada ao HTLV-I eram caracterizadas por opacidades vítreas moderadas a severas, irite leve e vasculite retiniana; c) o DNA proviral do HTLV-I estava presente em células do humor aquoso, sendo amplificado pela técnica da reação em cadeia da polimerase (PCR).

A etiopatogenia da uveíte causada por HTLV-I não está esclarecida. Em estudo experimental (Fukushima *et al.*, 1994), células esplênicas de camundongos inoculadas com linhagens de células linfocitárias infectadas com HTLV-I foram capazes de

reconhecer imunologicamente proteínas do HTLV-I e auto-antígenos retinianos o que sugere a ocorrência de reatividade imunológica cruzada entre antígenos virais e antígenos oculares, reforçando o conceito de que a infecção viral poderia ser fator desencadeante de agressão tecidual de natureza auto-imune.

A uveíte associada ao HTLV-I caracteriza-se por um quadro inflamatório discreto, sendo observada com maior frequência entre os 20 e 49 anos de idade, podendo ser unilateral ou bilateral. Moscas volantes e discreta turvação da visão de início agudo ou subagudo são as queixas mais frequentes. Quanto aos sinais clínicos, observam-se opacidades vítreas associadas com irite e vasculite retiniana discretas, caracterizando uma uveíte intermediária. São menos frequentes os quadros de uveíte difusa, uveíte anterior e uveíte posterior. As alterações clínicas da uveíte associada ao HTLV-I não são patognomônicas da mesma, sendo necessário estabelecer o diagnóstico diferencial com uveítes de outras etiologias, principalmente com sarcoidose e outras afecções virais. Em 10% a 20% dos pacientes com uveíte há relatos de uma associação com a doença de Graves antecedendo o quadro uveítico (Yamaguchi *et al*, 1994).

#### 1.5.4. Outras doenças associadas ou relacionadas ao HTLV

Além de L/LTA, PET/HAM e Uveíte, existem patologias associadas ao HTLV-I (Yamaguchi *et al.*, 1990) como:

- Dermatite Infecciosa ou Infectiva que ocorre em crianças e foi primeiramente descrita por Sweet em 1966. La Grenade *et al.* (1996) relataram a associação entre esta dermatite e a infecção por HTLV-I. As características clínicas de dermatite infecciosa incluem: a) dermatite exudativa severa, com formação de crostas no couro cabeludo, pescoço,

orelha externa e áreas retroauriculares, axilas e virilhas; b) erupção papular generalizada; c) descarga nasal fluída, com formação de crostas nas fossas nasais anteriores.

- Alveolite linfocítica
- Artropatias
- Polimiosite
- Linfadenopatias

Sabe-se também de doenças relacionadas ao HTLV-I, devido ao comprometimento da resposta imune celular, com alto percentual de portadores de anticorpos anti-HTLV-I (Yamaguchi *et al.*, 1990) como:

- Sarna Norueguesa ou Crostosa ou Hiperkeratótica que foi descrita inicialmente pelos noruegueses Danielssen e Boeck, tratando-se de uma variedade relativamente rara de escabiose. As manifestações clínicas diferem consideravelmente da forma clássica, com presença de milhares de ácaros e pouco ou nenhum prurido. Associa-se frequentemente com portadores de HIV e HTLV-I, hanseníase, colagenoses, Síndrome de Down, pacientes em uso de corticoterapia tópica, alcoolismo crônico, portadores de doenças psiquiátricas e neurológicas.
- Estrongiloidíase
- Síndrome de Sjögren
- Tireoidite de Hashimoto
- Artrite Reumatóide
- Insuficiência Renal Crônica
- Micose cutânea inespecífica

- Neoplasia de diversos órgãos
- Doenças oportunistas pulmonares

## 1.6. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DO HTLV-I / II

### 1.6.1. Diagnóstico sorológico

O diagnóstico rotineiro de infecção pelo HTLV-I/II baseia-se na detecção sorológica de anticorpos circulantes específicos no soro de indivíduos contra constituintes antigênicos das diferentes porções do vírus (*core* e envelope). As proteínas p19, p24, p15 e p21 são as mais utilizadas como antígenos para sensibilização nos reativos comercializados. Os antígenos do HTLV geralmente não apresentam reação cruzada com antígeno do vírus da imunodeficiência humana (HIV), e apesar da similaridade entre HTLV-I e II existem testes que contém alguns antígenos diferentes que permitem distinguí-los.

As metodologias mais empregadas para detecção de anticorpos anti-HTLV-I/II são:

- Aglutinação de partículas de látex ou de gelatina
- ELISA (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*)
- IFI (Imunofluorescência indireta)
- RIPA / PAGE (radioimunoprecipitação em gel de poliacrilamida)
- WB (*Western blot ou Immunoblot*)

Os testes de triagem sorológica para HTLV, tais como as reações de aglutinação de partículas de látex sensibilizadas ou o ELISA, apresentam frequentes reações falso-positivas, o diagnóstico sorológico destas viroses depende da confirmação de

sororeatividade através das técnicas de *Western blot*, radioimunoprecipitação (RIPA) ou imunofluorescência indireta.

A escolha de uma metodologia para reação sorológica próxima do ideal depende de indicadores: sensibilidade, especificidade e valores preditivos. A sensibilidade é a sua capacidade de obter resultados positivos em indivíduos realmente infectados, por outro lado a especificidade indica a capacidade do teste em identificar corretamente indivíduos infectados, o valor preditivo POSITIVO é a probabilidade de um indivíduo com teste positivo ter a doença, quando NEGATIVO é a probabilidade de um indivíduo com teste negativo não ter a doença.

As reações de aglutinação utilizam partículas de gelatina ou látex que são sensibilizadas com vírus inativado. Como as outras provas de aglutinação, baseia-se no princípio de que as partículas sensibilizadas se aglutinam na presença de anticorpo anti-HTLV presentes no soro ou plasma do indivíduo. É um procedimento de fácil execução e utilizado para a realização de estudos epidemiológicos em grupos populacionais. Podem ocorrer resultado falso-positivos (reações cruzadas) e falso-negativos (pequena quantidade de anticorpos na amostra). É um procedimento muito sensível, entretanto há inespecificidade.

O teste imunoenzimático (ELISA) é usado para detectar o anticorpo em uma amostra de soro ou plasma, através de enzima que atua como marcador. Utilizam como antígeno o lisado viral e proteínas virais obtidas por tecnologia recombinante ou por síntese de peptídeos (Lairmore & Quinn, 1991). Tem sido o mais utilizado na triagem sorológica de bancos de sangue por fornecer o resultado final de forma objetiva, por meio de leitura em aparelho, e por ser passível de automação. A sensibilidade da reação de ELISA para detectar anticorpos contra o HTLV-I varia de 97,3 a 100% e a

especificidade entre 99,8 e 99,9% (Poiez *et al.*, 1980; Gessain *et al.*, 1985), porém para o HTLV-II a sensibilidade dos testes ELISA ou aglutinação de partículas é em torno de 55% a 91% (Hijelle, 1993a). Pode ocorrer reação cruzada, com resultados falso-positivos e também resultados falso-negativos, principalmente na fase inicial de soroconversão, onde ocorre nível baixo de anticorpos.

Dos testes sorológicos confirmatórios, o mais utilizado tem sido o *Western blot* (WB) que é um ensaio quantitativo " *in vitro* " para detecção e identificação de anticorpo presente no soro ou plasma através da separação eletroforética de antígeno viral associado a anticorpo específico. O critério de positividade requer reatividade para p19 ou p24 e também para o antígeno do envelope viral (gp46 ou gp68). Reações inespecíficas em indivíduos não infectados podem ocorrer particularmente com reatividade para p19 e rgp21. A reatividade para rgp46 é muito específica para HTLV-I em indivíduos com perfil de soroconversão. A inespecificidade será excluída através de análise molecular. Na maioria dos casos, os testes de WB que incorporam proteínas específicas do HTLV-I ou HTLV-II são capazes de diferenciar a infecção por estes vírus.

A reação de imunofluorescência indireta (IFI) possui alta sensibilidade e especificidade, porém há necessidade de extrema atenção para distinguir a positividade de intercorrências. O sistema indicador na IFI é um fluorocromo o que difere do ELISA. Ao contrário do WB, esta não identifica anticorpos contra antígenos específicos, pois uma reação positiva indica apenas presença de anticorpos contra HTLV. É um teste de baixo custo, simples e rápido, deve-se padronizar cuidadosamente a reação, dispor de um bom microscópio de fluorescência e de profissionais adequadamente treinados para correta interpretação dos resultados.

A metodologia de RIPA é também utilizada para a confirmação sorológica da infecção pelo HTLV-I/II, que permite identificar anticorpos contra proteínas de alto peso molecular, especialmente glicoproteínas frágeis que nem sempre são encontradas no WB. É uma técnica de alta sensibilidade e especificidade, porém é muito trabalhosa e pode haver reação cruzada entre HTLV-I e II, o que levou a seu desuso hoje.

Apesar de existirem testes com abordagens sorológicas de confiança para a confirmação e discriminação do HTLV-I e HTLV-II (Lipka *et al.*, 1992; Calabro, 1994), muitas vezes estes ensaios não fornecem resultados conclusivos.

Adota-se como algoritmo de investigação sorológica a realização inicial de testes imunoenzimáticos com amostras de soros em duplicata. Amostras com resultados repetidamente reagentes são então submetidas aos testes confirmatórios.

O grupo-tarefa dos Serviços de Saúde Pública dos Estados Unidos da América propôs critérios de soropositividade para infecção por HTLV que vêm sendo aceitos internacionalmente (CDC, 1989). Assim são considerados:

- **Reação positiva:** presença das bandas p19 ou p24 e (gp46, rgp46I ou rgp46II) e rgp 21 aos testes confirmatórios;
- **Reação indeterminada:** presença de qualquer outro padrão de bandas;
- **Reação negativa:** ausência de bandas.

### 1.6.2. Diagnóstico molecular

A utilização de técnica enzimática *in vitro* de amplificação de ácidos nucleicos, a reação em cadeia da polimerase (PCR), facilitou extremamente a detecção de retrovírus oncogênicos humanos (Abbott *et al.*, 1988; Kwok *et al.*, 1988). A PCR tem sido usada extensivamente em estudos epidemiológicos para se detectar a presença do HTLV e

distinção dos tipos I e II em amplo espectro de portadores e de pacientes com variadas patologias (Ohara *et al.*, 1992). É considerada um teste conclusivo para o diagnóstico do HTLV, a qual detecta o genoma viral mesmo em pequena quantidade (Kwok *et al.*, 1990).

A PCR baseia-se na amplificação enzimática de ácidos nucleicos, envolvendo a síntese *in vitro* de milhões de cópias de segmentos específicos de DNA usando-se iniciadores ou *primers*, que são pequenos fragmentos de DNA específicos para a área que se quer amplificar. O funcionamento deles se baseia na complementariedade com fita de DNA e são sempre construídos na direção 5'-3'.

O ciclo de amplificação é constituído de três etapas: desnaturação, hibridização e alongamento. Na etapa de desnaturação, o DNA de fita dupla é aquecido a 95°C por 1 a 5 minutos para a separação da fita dupla de DNA em fita única. Na etapa de hibridização a temperatura é reduzida para que os *primers* presentes na solução se hibridizem especificamente com o DNA desnaturado na posição homóloga. A temperatura na qual os *primers* se separam do DNA molde é denominada de temperatura de dissociação (do inglês, *melting temperature* ou Tm). A temperatura de dissociação depende da concentração de guanidina-citosina na composição do oligonucleotídeo (Saiki, 1989). Na etapa de alongamento os *primers* são estendidos pela adição de nucleotídeos complementares ao DNA no terminal 3'. Utiliza-se para a polimerização a *taq* DNA polimerase, que é enzima altamente resistente ao calor, por ter sido isolada de microorganismo (*Thermophilus aquaticus*) que vive em altas temperaturas.

Com a finalidade de aumentar tanto a sensibilidade quanto a especificidade da amplificação genômica, pode-se optar pelo emprego da técnica PCR *nested*. Nesta

técnica, procede-se a uma segunda amplificação utilizando como molde o produto da amplificação anterior e um par de *primers* que se situe em posição interna na sequência do DNA proviral a do par de *primers* consensuais empregado na primeira amplificação. Sempre que se utiliza o teste PCR e, especialmente ao se executar a PCR *nested*, deve-se seguir os cuidados recomendados para evitar contaminação cruzada das amostras.

Os produtos genômicos amplificados, posteriormente são analisados através de eletroforese em gel de agarose. Em alguns casos pode se executar a transferência por técnica de Southern blot e hibridização com sondas radioativas específicas para cada um dos tipos de HTLV (Kwok *et al.*, 1988). No caso de PCR *nested*, pode-se prescindir da etapa de hibridização, tendo em vista a alta sensibilidade da técnica, destacando-se os produtos amplificados após eletroforese em gel.

### 1.6.3 Isolamento viral

Técnicas de isolamento viral a partir de células mononucleares periféricas, embora com sensibilidade inferior aos métodos moleculares, podem ainda constituir outro modo de se confirmar o diagnóstico de infecção por HTLV. As técnicas que apresentam melhores resultados envolvem o co-cultivo de células mononucleares periféricas do paciente em estudo com linfócitos de indivíduos não infectados, na presença de fatores de crescimento (IL-2) (Kitamura *et al.*, 1993). A aferição do isolamento viral pode-se dar através da pesquisa da produção de antígenos virais em sobrenadantes de cultura, através de ensaio imunoenzimático para detecção de p24Ag, por exemplo (Toedter *et al.*, 1992). Pode-se ainda pesquisar por ultramicroscopia a presença de partículas retrovirais nos cultivos. Tendo em vista que o isolamento viral

exige condições rigorosas de biossegurança, sua utilização tem sido restrita a laboratórios de pesquisa, não se aplicando à rotina diagnóstica.

## 1.7. TRATAMENTO

Os resultados anteriores de tratamento de L/LTA foram desfavoráveis. Geralmente os pacientes com L/LTA em formas aguda e linfomatosa são tratados com quimioterapia combinada, objetivando a cura. Os pacientes que se apresentam com hipercalcemia, altos níveis de DHL e um aumento anormal da série leucocitária têm uma sobrevida de menos de 6 meses em 50% dos casos. O óbito freqüentemente é relacionado a infecções respiratórias ou hipercalcemia. As formas crônicas e latentes de L/LTA apresentam uma evolução mais longa, independente do tratamento. A combinação de drogas antiretroviral como o zidovudine (AZT) e interferon alpha (IFNalpha) tem sido usada para induzir remissões em pacientes com L/LTA (White *et al.*, 2001).

Na PET/HAM, não existe tratamento específico e alguns esquemas terapeuticos são propostos como: corticoterapia, antiretrovirais, ciclosfosfamida, plasmaféreses, alpha-interferon, pentoxifilina, vitamina C ou outros. De acordo com Gout *et al.* (1990), a melhora clínica com a corticoterapia se acompanha em alguns pacientes com diminuição da celularidade e dos títulos de anticorpos anti-HTLV-I no líquido cefalorraquidiano (LCR). O tratamento sintomático é importante e visa atenuar as limitações funcionais. As alterações urinárias, podem ser minimizadas com o uso de drogas anticolinérgicas (oxibutinina, imipramina, vasopressina), antibioticoprofilaxia e autocateterização intermitente. Há situações em que se necessita de analgesia. A espasticidade pode ser reduzida com diazepam, baclofen oral ou intratecal (Campbell *et*

*al.*, 1995) ou toxina botulínica (Tsui & O'Brian, 1994). Utiliza-se o tratamento fisioterápico como manobras para redução da espasticidade, equilíbrio da marcha e fortalecimento dos membros superiores. Bons resultados foram obtidos através da hidroterapia (Moura *et al.*, 1996).

As uveítes relacionadas ao HTLV-I apresentam uma boa resposta ao uso de corticosteróides tópico e/ou sistêmico, tendo um prognóstico visual favorável, entretanto tendem a recidivar após a retirada do medicamento (Nakao & Ohba, 1993; Yoshimura *et al.*, 1993)

O tratamento da dermatite infecciosa associada ao HTLV-I inclui terapia antibiótica por longo tempo, usualmente por via oral. Esteróides tópicos e antihistamínicos orais são indicados, como também *shampoos* ceratolíticos quando as lesões atingem o couro-cabeludo.

Em pacientes com sorologia positiva para o vírus HTLV-I e com quadro dermatológico de Sarna Norueguesa, a ivermectina mostrou rapidez de resposta, porém devido à recrudescência da escabiose em algumas regiões do corpo, há geralmente necessidade de se repetir o tratamento a cada duas semanas até desaparecimento das lesões.

O efeito da terapia antiretroviral (zidovudine ou lamivudine) tem sido estudado nas diversas doenças relacionadas ou associadas ao HTLV, entretanto ainda há necessidade de estudos complementares (Machuca, Rodes & Soriano, 2001).

## 1.8. PREVENÇÃO

O grande problema de saúde que aparece nos países de elevada endemicidade em HTLV é referente à transmissão destes vírus por portadores assintomáticos e que ocorre

de maneira semelhante ao HIV. Em vista deste problema, o Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos (*Centers for Diseases and Prevention and the USPHS Working Group*, 1992) elaborou um guia de orientação para indivíduos HTLV positivos relacionado à prevenção da transmissão destes vírus e que, recomenda:

- Informar ao seu médico o seu estado de portador;
- Não doar sangue, espermatozoides, órgãos ou tecidos para transplantes;
- Não compartilhar com ninguém o uso de seringas ou agulhas;
- Não amamentar os filhos;
- Usar preservativos de látex para prevenir a transmissão sexual.

Em países do terceiro mundo, a recomendação de não amamentar, não pode ser seguida pela maioria das habitantes contaminadas, por dificuldades financeiras para substituir o leite materno pelo artificial e também pelo conhecimento de que o leite materno representa importante papel na proteção de doenças infecciosas da infância nesses países.

Algumas vacinas anti-HTLV foram testadas com sucesso em símios no Japão, entretanto estas vacinas, apesar de eficazes não foram introduzidas na prática humana em nenhuma área endêmica, inclusive no Japão (Tanaka *et al.*, 1994).

## 1.9. HTLV-I/II EM DOADORES DE SANGUE

A implantação de testes sorológicos para HTLV-I/II nos Hemocentros e Serviços de Hemoterapia em cumprimento à Portaria do Ministério da Saúde nº1376 de 19 de novembro de 1993 fez com que fossem identificados doadores soropositivos que necessitavam de orientações e acompanhamentos especializados, como também colaborou no sentido de impedir a transmissão transfusional desses agentes virais em

procedimentos hemoterápicos que empregam hemocomponentes celulares. Através de testes de triagem sorológica, identifica-se parcela significativa de portadores assintomáticos desses retrovírus em nosso meio.

Estudos vêm sendo realizados no mundo todo sobre a prevalência de doadores de sangue soropositivos para estes vírus. No Brasil, o primeiro trabalho com pesquisa de anticorpos para HTLV-I/II em doadores de sangue foi em Belém (PA) no ano de 1989 (Saraiva *et al.*, 1989), onde em 809 amostras de sangue de doadores de sangue do Hemocentro do Pará, 1,61% foram soropositivas. A soroprevalência no Brasil era alta, variando de 0,47 a 1,8% dependendo do estado brasileiro e tamanho da amostra estudada. Os índices de soroprevalência de infecção por HTLV-I/II encontrados entre doadores de sangue brasileiros assintomáticos tinham oscilado entre 0,3% em São Paulo (Alquezar *et al.*, 1992) e 1,1% em Salvador (Moreira Jr *et al.*, 1993). Em outro estudo mais recente realizado com 17.063 doadores de banco de sangue em São Paulo, identificou-se 30 doadores (0,18%) soropositivos para HTLV-I/II, sendo a prevalência de HTLV-I de 0,13% e de HTLV-II de 0,03% (Ferreira Jr. *et al.*, 1994). Estudos de soroprevalência reportados durante o 3<sup>o</sup> Simpósio Internacional sobre HTLV no Brasil, demonstraram, entre 15.318 amostras de sangue de doadores do Hemocentro do Rio de Janeiro, uma soropositividade para HTLV-I/II (ELISA+WB) de 0,43%; entre 46.183 amostras do Hemocentro de São Paulo uma taxa de 0,47%; entre 10.535 doadores da Santa Casa de São Paulo uma soropositividade de 0,84%; entre 10.535 amostras do Hemocentro do Ceará uma soroprevalência de 0,84% e entre 45.747 doadores do Hemocentro de Pernambuco uma soropositividade de 0,82% para o HTLV-I/II (Pombo de Oliveira *et al.*, 1996). Os dados nacionais mostram-se superiores aos 0,025% observados nos Estados Unidos da América (Lee *et al.*, 1989).

Através de estudo conduzido pelo Hemocentro de Minas Gerais (HEMOMINAS) relativo à soroprevalência do vírus linfotrópico humano (HTLV-I/II) em doadores de sangue no Brasil entre 1995 e 2000, foram observadas prevalências variando em regiões geográficas diferentes (FIGURA 4). O estudo ainda não teve seus resultados publicados e baseou-se em informações colhidas de diversos serviços de hemoterapia brasileiros, inclusive com dados do Hemocentro do Pará (FIGURA 5).

Em 1995, foi também realizado um estudo em Belém onde detectou-se a presença do HTLV-IIa pela técnica de PCR entre os doadores de sangue soropositivos para HTLV-I/II (ELISA) no Hemocentro do Pará (HEMOPA), o que veio a enfatizar que o HTLV-II também está presente em áreas urbanas da região Amazônica e a necessidade de se incluir testes de triagem capazes de detectar anticorpos para ambos os tipos de HTLV (Ishak *et al.*, 1998).

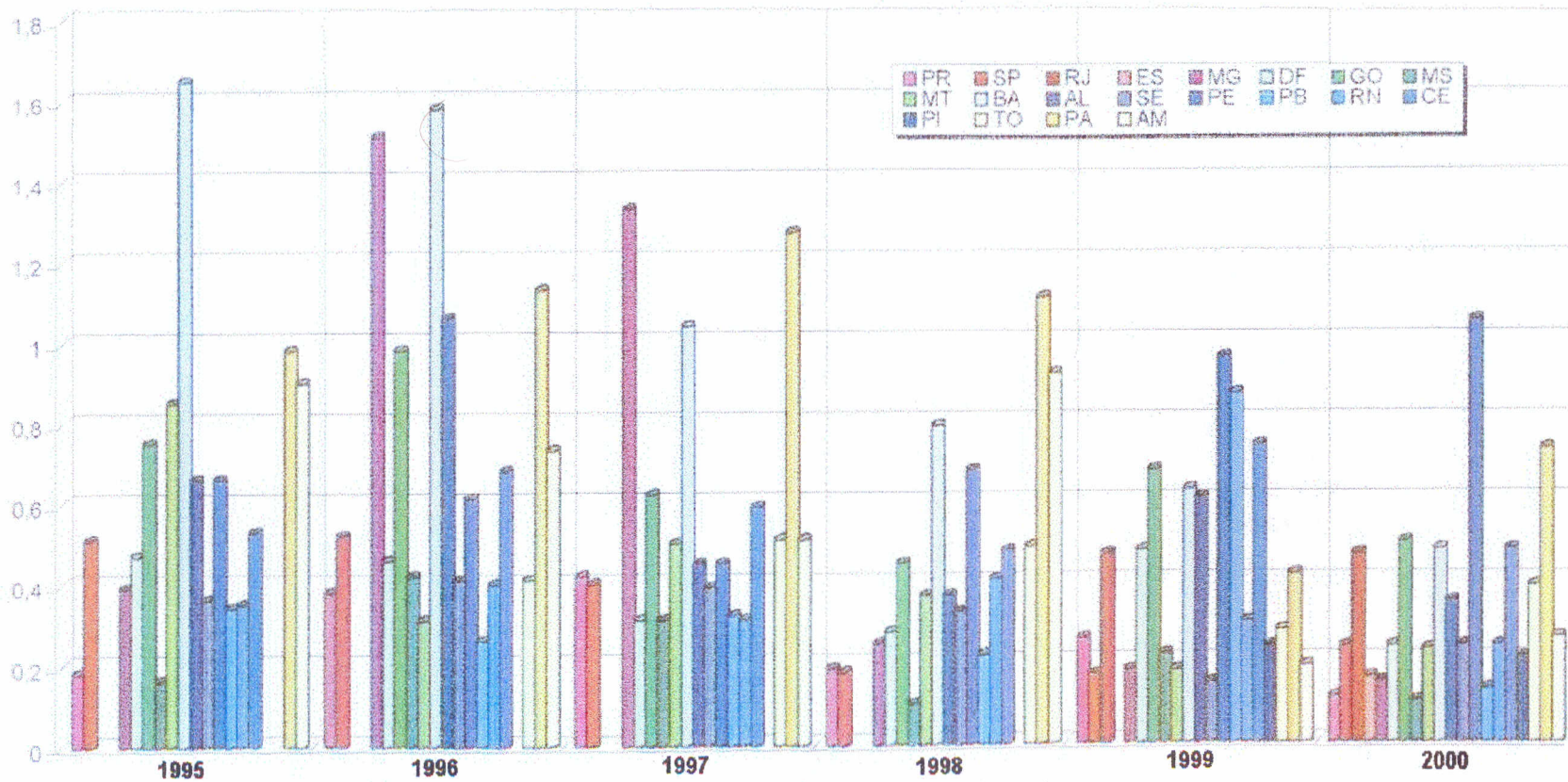


FIGURA 4: Soroprevalencia de HTLV-I/II de doadores de sangue em 20 Estados brasileiros (dados fornecidos pelo HEMOMINAS)

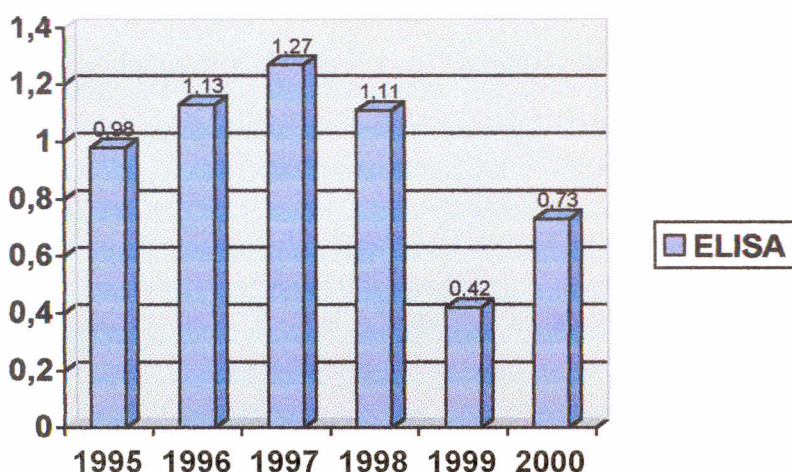


FIGURA 5: Soroprevalência para HTLV-I/II em doadores de sangue no Pará (dados da Fundação HEMOPA)

Com todos estes estudos em doadores de sangue, os doadores soropositivos, dentro das possibilidades passaram a ser esclarecidos sobre as formas de transmissão: aleitamento materno; relações sexuais; uso de seringas ou agulhas contaminadas e a transfusão de hemocomponentes (Levine & Manns, 1993).

Existem diferentes reações emocionais ao aconselhamento médico para portadores(a)s de HTLV, onde devem ser prestadas informações de acordo com o nível cultural do doador e se dar esclarecimentos acessíveis e concisos ampliando e aprofundando as informações de acordo com as dúvidas levantadas. Os doadores soropositivos deveriam ser encaminhados para atendimento social e se necessário para acompanhamento psicológico. No caso de doadores(a)s casados(a)s, as informações devem ser dadas de preferência simultaneamente aos cônjuges, evitando mal-entendidos e contradições nas informações prestadas pelo parceiro(a).

As informações prestadas aos doadores com resultado sorológico positivo devem ser padronizadas e as pessoas envolvidas devem usar a mesma linguagem, fornecendo

sempre as mesmas informações, portanto, adaptadas a diferentes realidades, de acordo com os recursos e necessidades de cada Serviço de Hemoterapia.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Buscar sistematização clínica para HTLV-I/II a partir de doadores de sangue soropositivos da Fundação HEMOPA já confirmados pela técnica da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) .

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar exame clínico, incluindo avaliação neurológica e laboratorial nestes pacientes;
- Detectar sinais e sintomas que sejam correlacionados com doenças associadas ao HTLV-I/II para inclusão no interrogatório da triagem clínica de doadores;
- Proceder aconselhamento dos pacientes em relação aos mecanismos de transmissão do HTLV-I/II;
- Encaminhar os pacientes envolvidos para suporte clínico-terapêutico.

### 3. METODOLOGIA

O presente trabalho iniciou com revisão de 270 prontuários médicos do Ambulatório de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará referentes a pacientes encaminhados da Fundação HEMOPA por apresentarem por ocasião de doação de sangue sorologia (ELISA) reagente para anti-HTLV-I/II no período de janeiro de 1998 à dezembro de 2000. Entre os prontuários, foram selecionados 40 paciente de ambos os sexos, idade entre 18 a 60 anos e que residiam na cidade de Belém ou áreas próximas como Icoaracy, Outeiro, Ananindeua e Marituba pela facilidade de localização dos mesmos.

Os pacientes que preenchiam tais critérios, foram convocados através de correspondência (ANEXO 1) para comparecimento ao Ambulatório referido.

Nesta ocasião os pacientes que atenderam à convocação, receberam informações relacionadas aos vírus, inclusive com esclarecimentos referentes aos tipos dos vírus, aos mecanismos de transmissão dos mesmos e orientações sobre a necessidade de ser realizado teste confirmatório e tipagem viral pela técnica da PCR. Os que se mostraram interessados, foram encaminhados com requisição própria para a realização dos exames no Laboratório de Biologia Molecular da Fundação HEMOPA.

Foi utilizada a técnica de PCR *nested* em quatro diferentes ensaios. O primeiro ensaio foi feito com *primers* comuns aos dois tipos virais que compreende a região *tax*, sendo a distinção dos tipos executada com enzima de restrição *TaqI*. O segundo experimento foi feito com *primers* específicos para HTLV-II também compreendendo a região *tax*. O terceiro e quarto experimentos foram feitos com *primers* específicos para HTLV-I que amplificou as regiões 5' LTR e *tax*, respectivamente.

Os 30 (trinta) primeiros pacientes que retornaram com resultado da PCR POSITIVO foram convidados a participar do estudo clínico ora descrito e os que aceitaram, assinaram Termo de Consentimento Livre (ANEXO 2), que foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Núcleo de Medicina Tropical da UFPA (ANEXO 3), recebendo nessa ocasião a cópia do termo assinada pelo paciente e pela médica executante do projeto.

Após esta fase, os 30 pacientes foram agendados para avaliação médica, onde foi utilizado questionário padronizado (ANEXO 4) com perguntas relacionadas a fatores de risco; aos sintomas clínicos referentes à mielopatia associada ao HTLV-I (PET/HAM) e às doenças hematológicas (L/LTA), seguindo-se com investigação de alterações cutâneas; exame físico com palpação para investigação de infartamento ganglionar e presença de visceromegalias. Posteriormente, foram submetidos a exame neurológico (ANEXO 5), incluindo avaliação da motricidade e sensibilidade. Como exame complementar, foi solicitado Hemograma para realização no Laboratório de Hematologia da Fundação HEMOPA a fim de ser investigado comprometimento de células do sangue periférico pela presença de células em flor (*flower cells*).

No estudo, não foram excluídos doadores que apresentaram soropositividade para outros vírus.

Como grupo controle, foram avaliados 40 candidatos à doação de sangue na Fundação HEMOPA escolhidos aleatoriamente, antes da liberação dos resultados sorológicos realizados conforme exigências do Ministério da Saúde, utilizando-se o mesmo questionário padronizado. Posteriormente, os resultados de sorologia foram verificados e todos foram negativos.

#### 4. RESULTADOS

Os 30 (trinta) pacientes incluídos na pesquisa, foram 19 do sexo masculino e 11 do sexo feminino (FIGURA 6), a idade média dos pacientes foi de 39 anos (FIGURA 7)

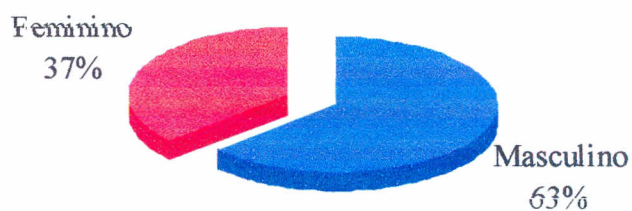


FIGURA 6: Distribuição das frequências de sexo dos pacientes.

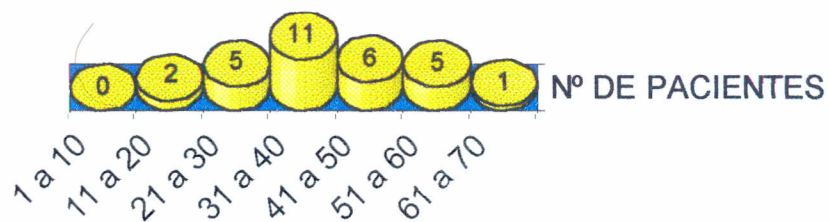


FIGURA 7: Distribuição dos pacientes por intervalo de idade (anos)

Em relação aos tipos de vírus encontrados, 23 pacientes eram portadores de HTLV-I e 07 HTLV-II (FIGURA 8).

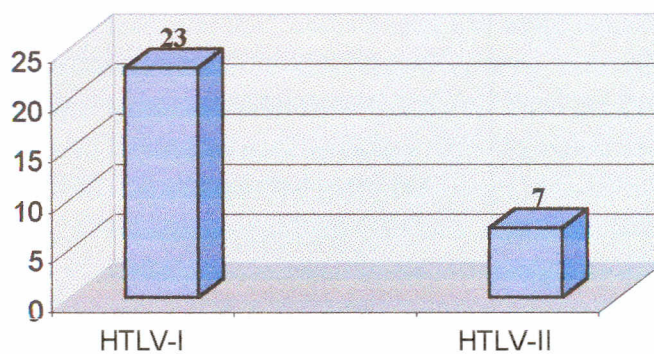


FIGURA 8: Distribuição dos pacientes por tipos de HTLV.

Durante a avaliação clínica, observou-se que dos 30 pacientes examinados, 15 (50%) apresentavam uma ou mais queixas relacionadas às patologias ligadas a estes vírus, portanto eram sintomáticos e a outra metade era assintomática (Quadro 4). Entre os sintomáticos, 12 pacientes apresentavam queixas exclusivamente neurológicas.

A maioria dos pacientes sintomáticos tinham idade entre a quarta e quinta década (FIGURA 9).

Quadro 4: Planilha resumida dos pacientes

Nº	Idade	Sexo	HTLV	Exame clínico	Sinais neurológicos
01	51	F	I	Constipação intestinal e Formigamentos	Babinski Positivo
02	23	F	I	Assintomática	Ausentes
03	37	M	I	Assintomática	Ausentes
04	37	F	II	Assintomática	Hipotonia e reflexos profundos ↑
05	55	F	I	↓ da força muscular e Formigamentos nos pés	Hipotonia e reflexos profundos ↓
06	37	F	I	Formigamentos *	Ausentes
07	23	F	II	↓ da força muscular e parestesias nas pernas	Atitude alterada e hipotonia
08	18	M	II	Assintomático	Ausentes
09	61	M	I	Parestesias em membros e incontinência urinária	Exame neurológico muito alterado
10	47	M	I	↓ da força muscular	Babinski Positivo
11	38	M	I	Nódulo subcutâneo	Babinski Positivo
12	46	F	I	Assintomática	Ausentes
13	30	M	I	Assintomático	Ausentes
14	36	M	I	Assintomático	Ausentes
15	44	F	I	Constipação intestinal	Ausentes
16	37	M	I	Formigamento nos braços	Ausentes
17	37	M	II	Assintomático	Ausentes
18	18	M	II	Visão borrada**	Ausentes
19	48	M	I	Assintomático	Babinski Positivo
20	54	F	I	↓ da força muscular	Babinski Positivo
21	40	M	II	Assintomático	↓ do reflexo Aquileu
22	56	M	I	Assintomático	Ausentes
23	28	M	I	Assintomático	Ausentes
24	38	F	I	Constipação intestinal	Ausentes
25	42	M	I	↓ da força muscular na perna esquerda e constipação intestinal	↓ da sensibilidade térmica, tátil e dolorosa na perna esquerda
26	38	M	I	Assintomático	Ausentes
27	41	M	I	Diminuição da libido	Ausentes
28	52	F	I	Assintomática	Reflexo cutâneo-abdominal abolido parcialmente
29	38	M	I	Assintomático	Ausentes
30	23	M	II	Nódulo subcutâneo e formigamento nos braços	Ausentes

\* Prótese ocular por motivo não esclarecido - não foi conferido como sintoma.

\*\* Confirmado por Oftalmologista como Uveíte

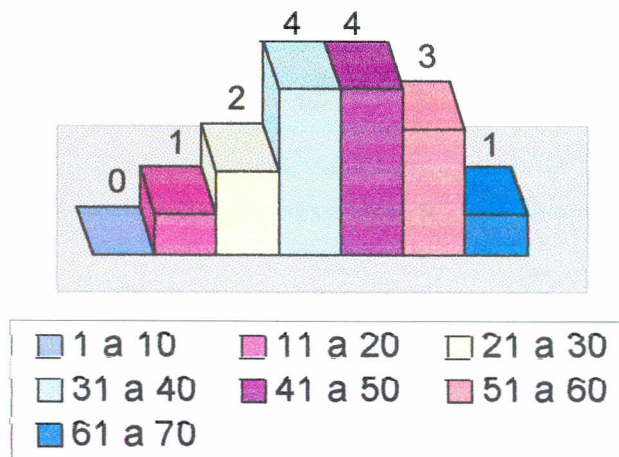


FIGURA 9: Distribuição da idade (anos) dos pacientes sintomáticos por intervalo de década.

Entre os sintomáticos, no sexo masculino, observou-se que 06 eram portadores do tipo I e 02 do tipo II. Entre os homens assintomáticos detectou-se que 08 eram portadores de HTLV-I, 03 de HTLV-II. Nas mulheres sintomáticas os resultados foram de 06 com HTLV-I, 01 com HTLV-II e nas mulheres assintomáticas observou-se 03 HTLV-I e 01 HTLV-II. Foi observado predomínio do HTLV-I e maior acometimento nos homens, entretanto observou-se que a maioria das mulheres acometidas eram sintomáticas, inclusive uma com HTLV-II (FIGURA 10).

Observou-se que no Quadro 1 os pacientes 04, 19, 21 e 28, considerados assintomáticos, já apresentavam alterações no exame neurológico.

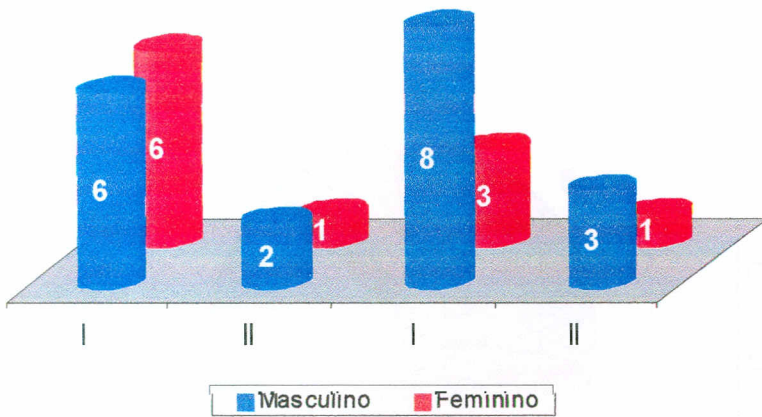


FIGURA 10: Distribuição dos pacientes por sexo, sintomatologia apresentada e tipos de HTLV.

Os sintomas referidos pelos pacientes foram agrupados (FIGURA 11):

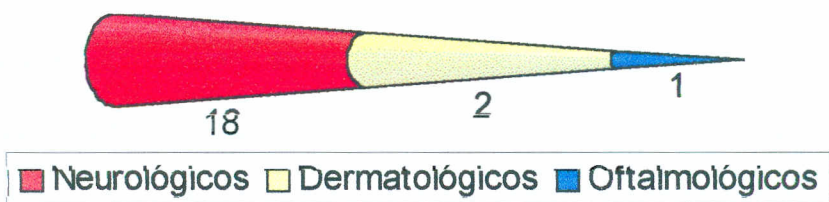


FIGURA 11: Distribuição dos sintomas por sistemas.

Entre os sintomas neurológicos, foi verificado 05 pacientes com diminuição da força muscular, 05 com formigamentos, 04 com constipação intestinal, 02 com parestesias, 01 com diminuição da libido e 01 com incontinência urinária (FIGURA 12).

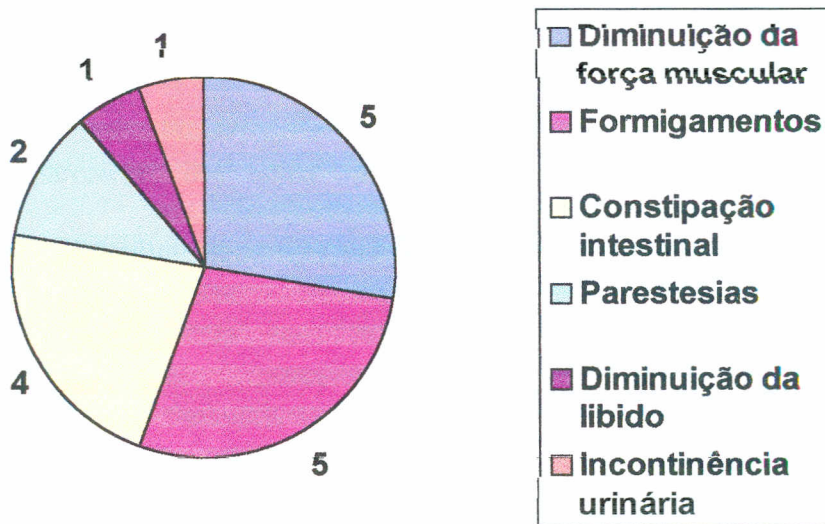


FIGURA 12: Distribuição dos sintomas neurológicos.

Nos hemogramas, observou-se que apenas os pacientes 09, 15 e 28 apresentaram leucocitose não relevante com resultados de 11.800, 11.300 e 13.800 leucócitos/mm<sup>3</sup> respectivamente.

Por ocasião da doação de sangue destes pacientes onde foi detectada a soropositividade para HTLV-I/II, os pacientes 20 e 22 apresentaram sorologia reagentes para anti-HBc e o paciente 25 para anti-HBc e HBsAg.

Apesar da pesquisa ser eminentemente clínica, incluiu-se questões relacionadas aos fatores de risco e 03 pacientes tinham história prévia de uso de drogas intravenosas, 01 com antecedentes de transfusão sanguínea, 12 pacientes relatavam já ter tido mais de 10 parceiros sexuais e em relação ao uso de preservativos, 19 pacientes nunca tinham usado, 07 usavam algumas vezes e apenas 04 usavam sempre.

Como dados adicionais, observou-se:

- Paciente 28 relatou que o esposo havia falecido recentemente por linfoma cutâneo;
- Paciente 15 relatou parceiro único, entretanto referiu que o esposo era marítimo e que tinha várias parceiras.

O grupo controle constituiu-se de 40 candidatos à doação de sangue na Fundação HEMOPA, observou-se que apenas 05 candidatos (12,5%) apresentaram queixas no questionário padronizado (FIGURA 13), os quais foram submetidos à análise comparativa, considerando a idade, sexo e profissão (Quadro 5)

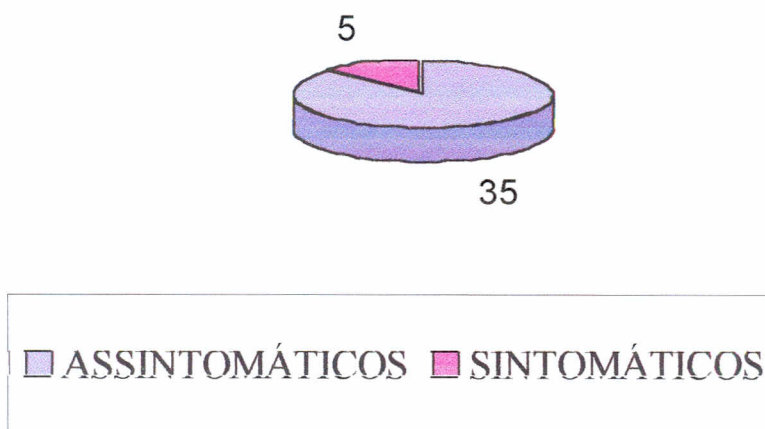


FIGURA 13: Distribuição do grupo controle por referência de sintomas.

Quadro 5: Candidatos à doação de sangue do grupo controle com queixas

<b>Candidatos</b>	<b>Sexo</b>	<b>Idade (anos)</b>	<b>Profissão</b>	<b>Queixas</b>
Candidato 11	M	26	Repositor	Câimbras
Candidato 28	M	28	Vigia	Câimbras
Candidato 24	F	42	Servente	Diminuição da força muscular
Candidato 30	F	60	Doméstica	Diminuição da força muscular e libido
Candidato 39	M	32	Técnico em contabilidade	Formigamento nos braços

## 5. DISCUSSÃO

A maioria dos pacientes estudados (63%), era do sexo masculino, esta diferença pode ser devida ao predomínio de homens como candidatos à doação de sangue no Brasil, conforme dados da Agência Nacional da Vigilância Sanitária de 2000.

Houve predomínio do HTLV-I (77%) sobre o HTLV-II. O HTLV-I tem distribuição por todo o mundo e o HTLV-II tem sua área mais limitada, entretanto está comprovada sua presença em áreas urbanas e populações indígenas (Ishak *et al.*, 1995; Switzer *et al.*, 1996). Portanto, o predomínio de HTLV-I era esperado neste trabalho.

Dos pacientes examinados, a metade (50%), apresentava queixas de doenças relacionadas a estes vírus. A maioria dos indivíduos infectados por HTLV-I/II é portador assintomático (Takatsuki *et al.*, 1985). É relatado em estudos que o risco de pacientes portadores do vírus evoluir com desordens clínicas é de 2% a 10% (de The & Kazanji, 1996; Gessain 1996). Variáveis epidemiológicas ou fatores de risco, como antecedentes de transfusão sanguínea, comportamento sexual, aleitamento materno, uso de drogas intravenosas estão relacionadas com desencadeamento de desordens clínicas. Leite (1999) relatou 36,2% de desordens neurológicas na população estudada, que é considerada alta frequência, a qual foi justificada pela influência de co-fatores ou fatores de risco no desencadeamento das manifestações. Neste estudo, foram observados alguns dados considerados relevantes relacionados a fatores de risco informados pelos pacientes estudados.

A maioria dos pacientes que apresentaram sintomas (53%) encontravam-se entre a 4<sup>a</sup> e 5<sup>a</sup> década de vida, este achado concorda com a idade de aparecimento de doenças associadas descritas na literatura (Gessain & Gout, 1992). Portanto a alta frequência de

pacientes sintomáticos (50%) pode ser explicada devido a maior parte dos pacientes estudados (08/15) encontrar-se entre as 4<sup>a</sup> e 5<sup>a</sup> décadas.

Houve predomínio de homens infectados (63%) sobre as mulheres, entretanto a maioria das mulheres eram sintomáticas (64%), inclusive com uma mulher sintomática (paciente 07) portadora de HTLV-II e com alterações do exame neurológico que podem confirmar a suspeita da mesma estar evoluindo para mielopatia crônica. Em relação ao sexo, nossos dados foram concordantes com a literatura que relata que na PET/HAM, há um predomínio de acometimento da mulher sobre o homem, na proporção de 2,5:1 a 3:1 (Gessain & Gout, 1992). A paciente 07 (Quadro 4) pode ser considerado um caso de HTLV-II com mielopatia crônica que necessitaria de procedimentos para refinar o diagnóstico de doença associada, como Ressonância Magnética, estudo do LCR e Eletro-neuromiografia, para demonstrar melhor o potencial neuropatogênico do HTLV-II como descrito anteriormente por Hjelle *et al.* (1992).

Os pacientes 18, 20 e 30 apresentados no Quadro 4, que correspondem a 10% dos infectados, são co-infectados por ambos os tipos de HTLV e todos referiram sintomas.

Os pacientes 04, 19, 21 e 28, apesar de serem assintomáticos, apresentaram sinais neurológicos (Quadro 4) que evidenciam comprometimento do sistema nervoso central e/ou periférico. Portanto, exames complementares adicionais confirmariam a desordem neurológica.

Entre os sintomas neurológicos observados, houve predominância da diminuição da força muscular (28%) e formigamentos (28%). Quanto à constipação intestinal (22%) não deve ser considerada para inaptidão clínica de doadores por se tratar de sintomatologia que pode estar associada a quadros alimentares. Segundo os critérios de

diagnóstico de PET/HAM (WHO - 1989) relatado no Quadro 3, os sintomas observados no estudo estão incluídos no roteiro diagnóstico da doença neurológica associada.

Os pacientes citados nos resultados que apresentaram número de leucócitos discretamente aumentados, não apresentaram nenhuma outra alteração do sangue periférico como anemia, plaquetopenia ou presença de linfócitos em flor (*flower cells*), como também não observou-se alterações no exame físico destes pacientes como descritas por Takatsuki *et al.* 1992), afastando, portanto, a possibilidade de comprometimento hematológico nestes pacientes.

Em todos os doadores de sangue são realizados testes de triagem para doenças infecciosas passíveis de serem transmitidas por transfusão de sangue. Nos pacientes estudados (Quadro 4), 03 (10%) apresentaram outros exames alterados como anti-HBc reagente nos pacientes 20 e 22, anti-HBc e HbsAg no 25. A possibilidade de co-infecções são descritas na literatura (Page *et al.*, 1990; Visconti *at al.*, 1993; Gabbai *et al.*, 1993; Caterino-de-Araújo *et al.*, 1994; Casseb *et al.*, 1997; Brites *et al.*, 1997; Parks *et al.*, 1991). Tais co-infecções, provavelmente ocorrem por se tratar de agentes com mecanismos de transmissão semelhantes (Etzel, 1999).

Apesar de não se propor a estudo epidemiológico, observou-se que o paciente 18 (Quadro 4) com 18 anos encontrava-se com Uveíte. Pelo fato do mesmo relatar no inquérito epidemiológico o uso de preservativos nas relações sexuais, procurou-se realizar o exame sorológico de sua mãe que apresentou resultado positivo para anti-HTLV-I/II, sugerindo a transmissão vertical o que pode ser comprovado posteriormente com o sequenciamento de ambos os isolados virais..

Em relação à transmissão sexual, nas pacientes 15 e 28, provavelmente, tal mecanismo foi o responsável pela contaminação das mesmas, visto que a 15 relatou o

comportamento sexual de risco do esposo e a 28 referiu o óbito do esposo por linfoma cutâneo.

O grupo controle do estudo, apresentou 12,5% dos candidatos com queixas, cujos sintomas referidos foram analisados baseando-se na idade, sexo, profissão e fatores de risco. O candidato à doação número 11 referiu câimbras e se trata de indivíduo que trabalha há 05 anos como repositor de produtos em supermercado com jornada diária de 8 horas, negando antecedentes transfusionais ou outros fatores de risco. O candidato 28, também com câimbras, é Vigia há 06 anos e não referiu outros dados positivos no questionário. A candidata 24, é servente e refere ser portadora de Pinçamento entre a quinta vértebra lombar e a primeira sacra, que confirmou através de exame radiológico especializado. A candidata 30, sempre foi empregada doméstica e nega outras intercorrências e o candidato 39, trabalha diariamente com computação há 04 anos. Portanto, os sintomas encontrados no grupo controle, podem ser considerados não relevantes para suspeita de portadores de HTLV-I/II., pois todos estavam relacionados a fatores que poderiam a vir justificá-los.

## 6. CONCLUSÕES

Os sintomas neurológicos como a redução da força muscular e formigamentos, foram predominantes nos pacientes estudados e portanto, ambos devem ser incluídos no questionamento prévio à doação de sangue como critério para inaptidão clínica, desde que estes sintomas não tenham relação com idade e profissão do candidato à doação de sangue.

As orientações fornecidas aos doadores portadores de HTLV-I/II e familiares por ocasião das avaliações referentes aos prováveis mecanismos de transmissão, se feitas na rotina de um serviço de aconselhamento, poderão reduzir a transmissão desses retrovírus.

Baseado nos resultados relativos à soropositividade no Pará para HTLV-I/II e os sintomas e sinais observados no presente estudo, há necessidade de estruturação de serviço especializado para diagnóstico precoce e tratamento de doenças associadas e/ou relacionadas a esses vírus.

## ANEXO 1 – CARTA DE CONVOCAÇÃO

Universidade Federal do Pará  
**Núcleo de Medicina Tropical**  
**Ambulatório**

Belém, .....de ..... de 2000

Sr(a) .....

Solicitamos o seu comparecimento no Ambulatório do Núcleo de Medicina Tropical (Av. Generalíssimo Deodoro nº 92), para atualização de seu cadastro e de seus exames laboratoriais, conforme orientação dada em sua consulta anterior.

Atenciosamente,

Angelo Crescente  
Médico  
CRM-

## ANEXO 2 - TERMO DE CONSENTIMENTO

### DOADORES DE SANGUE POSITIVOS PARA OS VÍRUS HTLV I E/OU II

Nome do paciente:

O sangue pode se tornar veículo para transmissão de doenças infecciosas, entre elas as mais comuns são Sífilis, Hepatite, Doença de Chagas, AIDS, Malária e mais recentemente descobriu-se um novo vírus denominado HTLV que pode ser transmitido pela transfusão de sangue, aleitamento materno, seringas ou materiais contaminados e relação sexual. Há 02 (dois) tipos diferentes de HTLV, o tipo I, que pode estar relacionado com doenças no sangue, como também a sintomas neurológicos como formigamentos e paralisias e o do tipo II que mais raramente está relacionado com algum sintoma. O período de incubação destas patologias geralmente é longo (até 30 anos após a contaminação), como também há casos em que os portadores não apresentam nenhum sintoma.

Os portadores destes vírus podem ser detectados através de testes de pesquisas para os anticorpos contra HTLV I/II e confirmados pela técnica de PCR.

Na tentativa de identificar sinais ou sintomas relacionados a estas doenças e dar um diagnóstico precoce, como também diminuir o risco de transmissão destes vírus, estamos conduzindo um estudo clínico em doadores de sangue que apresentaram teste de Triagem POSITIVO para estes vírus por ocasião de doação de sangue na Fundação HEMOPA.

- 1- Eu li este material e concordo em participar deste estudo.
- 2- Eu conversei com a médica Socorro Cardoso que está fazendo este trabalho, sobre as possibilidades de benefícios deste estudo, como também de que será feito uma avaliação clínica em mim e coletado amostra de sangue para realização de Hemograma e de um teste confirmatório (PCR), cujos resultados serão entregues posteriormente e que caso seja confirmada a positividade do vírus, serei orientado e encaminhado para serviço especializado para acompanhamento e/ou tratamento.
- 3- Eu quero participar deste estudo e tenho ciência que não sou obrigado a permanecer no grupo até a sua conclusão.
- 4- Eu sei que meus dados não serão fornecidos a ninguém fora do HEMOPA e Universidade Federal do Pará - UFPA, a menos que eu concorde.
- 5- Eu sei que se eu tiver mais perguntas sobre este estudo, eu posso entrar em contato com a médica Socorro Cardoso para maiores esclarecimentos através do telefone 242-9100
- 6- Eu estou ciente de que receberei uma cópia deste Termo de Consentimento assinada por mim e pela médica Socorro Cardoso.

\_\_\_\_\_  
Paciente

\_\_\_\_\_  
Maria do Socorro de Oliveira Cardoso (Médica) - CRM: 3653

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Hora: \_\_\_\_\_

**ANEXO 3**



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

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

1. PROTOCOLO Nº: 021/00
2. DATA DE ENTRADA: 01.11.00
3. PROJETO DE PESQUISA: AVALIAÇÃO CLÍNICA EM DOADORES DE SANGUE PORTADORES DO VÍRUS LINFOTRÓPICO DE CÉLULAS T HUMANAS (HTLV - I/II)
4. PESQUISADOR RESPONSÁVEL: MARIA DO SOCORRO DE OLIVEIRA CARDOSO
5. INSTITUIÇÃO / UNIDADE: CURSO DE MESTRADO EM DOENÇAS TROPICAIS - UFPA/NMT.
6. DATA DO PARECER: 30.01.01

**PARECER:**

Ao se proceder à análise do projeto **Avaliação Clínica em Doadores de Sangue Portadores do Vírus Linfotrópico de Células T Humanas (HTLV - I/II)**, conforme parecer emitido por este CEP, verificou-se que as adequações recomendadas foram reformuladas pelo pesquisador, mediante as normas estabelecidas pela Resolução nº 196/96.

Diante do exposto, este CEP, manifesta-se por *Aprovar* o referido projeto.

**SITUAÇÃO:** *Projeto Aprovado*

Belém, 30 de Janeiro de 2001.

**Tereza Cristina Corvelo**  
Coordenadora do CEP/NMT

**ANEXO 4- AVALIAÇÃO CLÍNICA**  
**FUNDAÇÃO HEMOPA / UFPA**  
**FICHA PROTOCOLAR DO ESTUDO CLÍNICO EM DOADORES DE SANGUE**  
**POSITIVOS PARA HTLV-I/II**

**1- IDENTIFICAÇÃO**

Nº Ordem.....

Nome:.....Doação.....Sexo.....

Idade.....Profissão.....Estado civil.....Procedência.....

**2- HISTÓRIA CLÍNICA**

USO DE DROGAS ANTES? ( ) SIM ( ) NÃO COMPARTILHADA? ( ) SIM ( ) NÃO

TRANSFUSÃO DE SANGUE? ( ) SIM ( ) NÃO QUANDO?.....

CIRURGIA? ( ) SIM ( ) NÃO QUANDO?.....

TATUAGEM? ( ) SIM ( ) NÃO QUANDO? .....

USA PRESERVATIVOS NAS RELAÇÕES SEXUAIS? ( ) SIM ( ) NÃO ( ) TALVEZ

ACIDENTE DURANTE RELAÇÃO COM PRESERVATIVO? ( ) SIM ( ) NÃO

COMPORTAMENTO SEXUAL PROMÍSCUO? ( ) SIM ( ) NÃO

HOMOSSEXUAL? ( ) SIM ( ) NÃO BISSEXUAL? ( ) SIM ( ) NÃO

DIMINUIÇÃO DA FORÇA MUSCULAR? ( ) SIM ( ) NÃO

DOR LOMBAR? ( ) SIM ( ) NÃO

PARESTESIAS / FORMIGAMENTOS? ( ) SIM ( ) NÃO

URGÊNCIA MICCIONAL? ( ) SIM ( ) NÃO

INCONTINÊNCIA URINÁRIA? ( ) SIM ( ) NÃO

RETENÇÃO URINÁRIA? ( ) SIM ( ) NÃO

CONSTIPAÇÃO INTESTINAL? ( ) SIM ( ) NÃO

DIMINUIÇÃO DA LIBIDO E POTÊNCIA SEXUAL? ( ) SIM ( ) NÃO

**3-INSPEÇÃO GERAL:****PELE:**

LESÕES MACULOPAPULARES? ( ) SIM ( ) NÃO

NÓDULOS? ( ) SIM ( ) NÃO

ERITRODERMIA GENERALIZADA? ( ) SIM ( ) NÃO

**4-PALPAÇÃO:**

GANGLIOS: LINFADENOPATIA? ( ) SIM ( ) NÃO

ABDOMINAL: HEPATOMEGALIA? ( ) SIM ( ) NÃO

ESPLENOMEGALIA? ( ) SIM ( ) NÃO

**5- RESULTADOS DE EXAMES :****HEMOGRAMA:**

Anemia (Hb ↓ 10) ( ) Sim ( ) Não

Flower cells ( ) Sim ( ) Não

Leucocitose (↑ 10.000) ( ) Sim ( ) Não

Plaquetopenia (↓ de 140.000) ( ) Sim ( ) Não

ELISA (HEMOPA) POSITIVO EM:.....

WB (E. CHAGAS) POSITIVO EM:.....

PCR (HEMOPA) POSITIVO EM:.....

Data da avaliação .....

Responsável: .....



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABBOTT, M.; POIEZ, J.; KWOK, B.; BYRNE, B.; EHRLICH, G. A comparison of methods for the detection and quantification of the polymerase chain reaction. **Journal of Infectious Diseases**, 158, 1158-1159, 1988.
- AGÊNCIA NACIONAL DA VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA)  
<http://www.anvisa.gov.br/hemoterapia/producao.htm>
- ALQUEZAR, A. S.; BASSIT, I.; BARRETO, C. C.; PINHO, J. R. R.; DORLIHAC LLACER, P. E.; CHAMONE, D. F. Prevalence of anti-HTLV-I antibodies in blood donors, São Paulo, Brazil. In: **Encontro Nacional de Virologia**, 6, São Lourenço, 1992. Belo Horizonte: Anais, 1992, p.208.
- ANDO, Y. ET AL. Transmission of adult T-cell leukemia retrovirus (HTLV-I) from mother to child. **Jpn J. Cancer Res.**, 78, 322-324, 1987.
- ANDRADE, T. M.; DOURADO, I.; GALVÃO-CASTRO, B. Associations among HTLV-I, HTLV-II and HIV in injecting drug users in Salvador, Brazil. **J Acquir Immune Defic. Syndr. Hum. Retrov.**, 18, 186-187, 1998.
- ANDRADE-SERPA, M. J.; ARAÚJO, A.Q.; TAFFAREL, M. ET AL. Detection and isolation of Human T-cell leukemia/lymphoma virus type I (HTLV-I) from cultured lymphocytes of a Brazilian TSP/HAM patient. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, 28 (1), 51-57, 1995.
- ANDRADE-SERPA, M. J. Detection and isolation of HTLV-I. In: ZANINOVIC, V. **HTLV. Truths and questions**. Cali: Fundación MAR-Colciencias, 1996, p. 29-38.
- ARAÚJO, C. A.; CASSEB, J.S.R.; NEITZERT, E.; SOUZA, M. L. X.; MAMMANO, F.; DEL MISTRO, A.; CHIECO-BIANCHI, L. HTLV-I AND HTLV-II infections among HIV-1 seropositive patients in São Paulo, Brazil. **Eur J. Epidemiol.**, 10, 165-171, 1994.
- AZIZUKI, S. ET AL. Necropsy findings in HTLV-I associated myelopathy. **Lancet**, 1, 156-157, 1987.
- BERGER, J. R.; SVENNINGSSON, A.; RAFFANTI, S.; RESNICK, L. Tropical spastic paraparesis-like illness occurring in a patient dually infected with HIV-1 and HTLV-II. **Neurology**, 41, 85-87, 1991.
- BIGGAR, R. J.; TAYLOS, M. E.; NEEL, J. V.; HJELLE, B.; LEVINE, P. H.; BLACK, F. L.; SHAW, G. M.; SHARP, P. M.; HAHN, B. H. Genetic variants of T-lymphotropic virus type II in American Indian Groups. **Virology**, 216, 165-173, 1996.
- BLATTNER, W. A., et al. The human type-C retyrovirus, HTLV, in blacks from the Caribbean region and relationship to adult T-cell leukemia/lymphoma. **J. Cancer**, 30, 257-264, 1982.

- BLATTNER, W. A., et al. Epidemiology of human T-cell leukemia/lymphoma virus. **Journal of Infectious Diseases**, 147, 406-416, 1983.
- BLATTNER, W. A., NOMURA, A., CLARK, J. W. et al. Modes of transmission and evidence for viral latency from studies of Human T-cell Lymphotropic Virus type I in Japanese migrant populations in Hawaii. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, 83, 4895-4898, 1986.
- BRIGGS, N. C. ET AL. Seroprevalence of Human T-cell lymphotropic virus type II infection, with and without human immunodeficiency virus type I coinfection, among US intravenous drug users. **Journal of Infectious Diseases**. 172, 51-58, 1995.
- BRITES, C.; HARRINGTON JR, W.; PEDROSO, C.; NETTO, E. M.; BADARÓ, R. Epidemiological characteristics of HTLV-II coinfection in Brazilian subjects infected by HIV-I. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, 1, 43-48, 1997.
- CALABRO, M. L.; FAVERO, A.; CHIECO-BIANCHI, L. Detection and characterization of human T-lymphotropic viruses. In: GIRALDO, G.; SALVATORE, M.; CHIECO-BIANCHI, L.; BETH-GIRALDO, E. **Advanced Technologies in Research, Diagnosis and Treatment of AIDS and in Oncology. Antibiot Chemother.** Basel, Karger, 1994, p. 125-133.
- CAMPBELL, S. K. ET AL. The effects of intrathecally administered baclofen on function in patients with spasticity. **Therapy**, 75, 352-362, 1995.
- CAN, A. J & CHEN, I. S. Y. Human T-cell leukemia virus types I and II. In: Fields, B. N.; Knipe, D.M, HOWLEY, P. M. ET AL. **Fields Virology**, 3 ed. Philadelphia: Raven Publishers, 1996, v.2, p. 1849-1879.
- CASSEB, J.; CATERINO-DE-ARAÚJO, A. HONG, M. A. SALOMÃO, S.; GALLO, D.; HENDRY, R.M.; DUARTE, A. J. S. Prevalence of HTLV-I and HTLV-II infections among HIV-1 infected asymptomatic individuals in São Paulo, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, 39, 213-215, 1997.
- CASTRO-COSTA, C. M.; SALGUEIRO, M. R.; CARTON, H.; VALE, O. C.; ARRUDA, A. M. Tropical spastic paraparesis in Northeastern Brazil. A preliminary report. **Arq. Neuropsiquiatr.**, 47, 134-138, 1989.
- CASTRO-COSTA, C. M.; CARTON, H.; GOUBAU, P. ET AL. Paraparesia espástica tropical nos trópicos e Brasil: análise histórica. **Arq. Neuropsiquiatr.**, 52 (1), 106-109, 1994a.
- CASTRO-COSTA, C. M.; CARTON, H.; GOUBAU, P; D'ALMEIDA, J. A. C. Brazilian studies on tropical spastic paraparesis: a meta-analysis. **Arq. Neuropsiquiatr.**, 52 (4), 585-591, 1994b.
- CASTRO-COSTA, C. M.; CARTON, H.; SANTOS, T. J. T. HTLV-I negative tropical spastic paraparesis. **Arq. Neuropsiquiatr.**, 59 (2-A), 289-294, 2001.

- CATERINO-DE-ARAÚJO, A.; CASSEB, J. S. R.; NEITZERT, E.; XAVIER DE SOUZA, M. L.; DEL MISTRO, A. DE ROSSI, A. CHIECO-BIANCHI, L. HTLV-I and HTLV-II infections among HIV-1 seropositive patients in São Paulo, Brazil. **European Journal of Epidemiology**, 10, 165-171, 1994.
- CATERINO-DE-ARAUJO A., FAVERO A, DE LOS SANTOS-FORTUNA E, SULEIMAN J, CHIECO-BIANCHI L, CALABRO ML. HTLV-I/HTLV-II coinfection in an AIDS patient from Sao Paulo, Brazil. **AIDS Res. Hum. Retroviruses**, 16, 715-719, 2000.
- CAVALLI-SFORZA, L. L.; PIAZZA, A.; MOUTAIN, J. Reconstruction of human evolution: bring together genetic, archaeological and linguistic data. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA**, 85, 6002-2006, 1988.
- CENTERS FOR DISEASES AND PREVENTION AND THE USPHS WORKING GROUP. Guidelines for counseling person infected with human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) and type II (HTLV-II). **Ann. Int. Med.**, 118, 448-454, 1992.
- CENTERS FOR DISEASES CONTROL. Licensure of screening tests for antibody to human T-lymphotropic virus type I. **JAMA**, 261-513, 518, 520, 525, 1989.
- CHEN, Y. M.; LINC, H. C.; CHOU, P. A population-based epidemiological study of human T-cell leukemia virus type I infection in Kin - Hu, Kinmen. **Int. J. Cancer**, 65, 569-573, 1996.
- COFFIN, J. M. Retroviridae: the viruses and their replication. In: FIELDS, B. N.; KNIPE, D. M.; HOWLEY, P. M. ET AL. **Fields Virology**, 3 ed. Philadelphia: Raven Publishers, 1996, v.2, p. 1767-1847.
- DE CASTRO, L. H. M.; CHAVES, C. J.; CALLEGARO, D.; NOBREGA, J. P. S.; SCAFF, M. HTLV-I associated myelopathy in Brazil. A preliminary report. **Arq. Neuropsiquiatr.**, 47, 501-502, 1989.
- DES JARLAIS, D. C.; FRIEDMAN, P.; HAGAN, H.; FRIEDMAN, S. R. The protective effect of AIDS-related behavioral change among injection drug users: a cross-national study. **Am J. Public. Health**, 86, 1780-1785, 1996.
- DE THE, G.; KAZANJI M. An HTLV-I/II vaccine: from animal models to clinical trials. **J. Acquir. Immune. Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.**, 13 Suppl, 1996.
- DUBE, D. K. ET AL, Genetic heterogeneity in human T-cell leukemia/lymphoma virus type II. **J. Virol.**, 67, 1175-1184, 1993.
- EIRAKU, N.; MONKEN, C.; KUBO, T.; ZHU, S. W.; RIOS, M.; BIANCO, C.; HJELLE, B.; NAGASHIMA, K.; HALL, W. W. Nucleotide sequence and restriction fragment length polymorphism analysis of the long terminal repeat of human T-cell leukemia virus type II. **AIDS Res. Hum. Retroviruses**, 11, 625-636, 1995.

- GOUT, O.; BAULAC, M.; GESSAIN, A. ET AL. Rapid development of myelopathy after HTLV-I infection acquired by transfusion during cardiac transplantation. **N. Engl. J. Med.**, 322, 383-388, 1990.
- GREEN, P. L. & CHEN, I. S. Y. Molecular features of the human T-cell leukemia virus: Mechanisms of transformation and leukemogenicity. In: **The Retroviridae**. New York: J. A. Levy, 1994, p. 277-311.
- GREENBERG, J. H.; TURNER, I. I.; ZEGURA, S. L. The settlement of the Americas: a comparison of linguistic, dental and genetic evidence. **Current Anthropology**, 27, 477, 1986.
- HALL, W. W.; TAKAHASHI, H.; LIU, C.; KAPLAN, M. H.; SCHEEWIND, O.; IJICHI, S.; NAGASHIMA, K. AND GALLO, R. C. Multiple isolates and characteristics of human T cell leukemia virus type II. **Journal of Virology**, 2456-2463, 1992.
- HALL, W. W.; TAKAHASHI, H.; ZHU, S. W.; IJICHI, S. Human T cell leukemia virus, type II. In: **Focus in HIV: Frontiers of Infectious Disease**. London: H. C. Neu, J. A. Levy and R. A. Weiss, 1993, p. 209-224.
- HALL, W. W.; KUBO, T.; IJICHI, S.; TAKAHASHI, H.; ZHU, S. W. Human T cell leukemia/lymphoma virus, type II (HTLV-II): Emergence of an important newly recognized pathogen. **Seminars of Virology**, 5, 165-178, 1994a.
- HALL, W. W.; ZHU, S. W.; HORAL, P.; FURUTA, Y.; ZAGAANY, G.; VAHLNE, A. HTLV-II infection in Mongolia. **AIDS Res. Hum. Retrov.**, 10 (Abstract), 443, 1994b.
- HAYASHI, J.; ET AL. Correlation between human T-cell lymphotropic virus type I and *Strongyloides stercoralis* infection and serum immunoglobulin E responses in residents of Okinawa, Japan. **Am. Soc. Trop. Medic. Hygiene**, 71-75, 1997.
- HINUMA, Y.; NAGATA, K.; HANAOKA, M. ET AL. Adult T-cell leukemia antigen in an ATL cell line and detection of antibodies to the antigen in human sera. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, 78, 6476-6480, 1981.
- HINUMA, Y. Sero-epidemiology of adult T-cell leukemia virus (HTLV/ATLV) origin of virus carriers in Japan. **Aids Res. Retroviruses**, 2 (suppl 1), 17-22, 1986.
- HJELLE, B.; ET AL. Chronic neurodegenerative disease associated with HTLV-II infection. **Lancet**, 339, 645-646, 1992.
- HJELLE, B.; WILSON, C.; CYRUS, S. ET AL. Human T-cell leukemia virus type II infection frequently goes undetected in contemporary US blood donors. **Blood**, 81, 1641-1644, 1993a.
- HJELLE, B.; ZHU, S. W.; TAKAHASHI, H. IJICHI, S.; HALL, W. W. Endemic human T cell leukemia virus type II infection in southwestern US Indians involves two prototype variants of virus. **Journal of Infectious Diseases**, 168, 737-740, 1993b.

HOLLSBERG, P. & HAFLER, D. Pathogenesis of diseases induced by Human Lymphotropic Virus Type I infection. Seminars in Medicine of the Beth Israes Hospital. **The New England Journal of Medicine**, 328 (16), 1173-1182, 1993.

IJICHI, S.; TAJIMA, K.; ZANINOVIC, V.; LEON, F. E.; KATAHIRA, Y.; SONODA, S.; MIURA, T.; HAYAMI, M.; HALL, W. W. Identification of human T cell leukemia virus type IIb infection in the Wayu, an aboriginal population of Colombia. **Jpn. J. Cancer Res.**, 84, 1215-1218, 1993.

ISHAK, R. HARRING, W. J., AZEVEDO, V. N. ET AL. Identification of human T-cell lymphotropic virus type IIa infection in the Kayapo, in indigenous population of Brazil. **AIDS Res. Hum. Retroviruses**, 11 (7), 813-821, 1995.

ISHAK, R. ISHAK, M. O. G.; AZEVEDO, V. N.; SANTOS, D. E. M.; VALLINOTO, A. C. R.; SARAIVA, J. C. P.; CRESCENTE, J. A. B.; HALL, W. W. Detection of HTLV-IIa in blood donors in an urban area of the Amazon Region of Brazil (Belém, Pará). **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, 31, 193-197, 1998.

IWASAKI, Y. Patology of chronic myelopathy associated with HTLV-I infection (TSP/HAM). **Journal of Neurological Sciences**, 96, 103-123, 1990.

KAJIYAMA, W.; KASHIWAGI, S.; IKEMATSU, H.; HAYASHI, J.; NOMURA, H.; OKOCHI, K. Intra-familial transmission of adult T-cell leukemia virus. **Journal of Infectious Diseases**, 154, 851-857, 1986.

KAPLAN, J. E.; LHABBAZ, R. F.; MURPHY, E. L.; et al. Male to female transmission of human t-cell lymphotropic virus types I and II: association with viral load. **J. Acq. Imm. Defic. Syndr. Human Retrovirol.**, 12, 193-201, 1996.

KINOSHITA, K. ET AL. Milk-borne transmission of HTLV-I from carrier mothers to their children. **Jpn. J. Cancer Res.**, 78, 674-680, 1987.

KITAGAWA, T.; TAGUCHI, H.; MIYOSHI, T.; TADOKORO, M. Antibodies to HTLV-I in Japanese immigrants in Brazil. **JAMA**, 256, 2342, 1986.

KITAMURA, K.; RUDOLPH, D. L.; GOLDSMITH, C.; FOLKS, T. M.; LAL, R. B. Isolation, characterization and transmission of human T-lymphotropic virus types I and II in culture. **Curr. Microbiol.**, 27, 355-360, 1993.

KIYOKAWA, T.; YAMAGUCHI, K.; TAKASHI, T.; WATANABE, T. M. T.; LEE, S. Y.; TAKATSUKI, K. Hypercalcemia and osteoclast proliferation in adult T-cell leukemia. **Cancer**, 59, 1187-1191, 1987.

KWOK, S.; EHRLICH, G.; POIEZ, B.; KALISH, R.; SNINSKY, J. J. Enzymatic amplification of HTLV-I viral sequences from peripheral blood mononuclear cells and infected tissues. **Blood**, 72, 1117-1123, 1988.

KWOK, S.; LIPKA, J. J.; MCKINNEY, N.; KELLOG, D. E.; POIEZ, B.; FOUNG, S. K. H.; SNINSKY, J. Low incidence of HTLV infections in random blood donors with indeterminate Western blot patterns. **Transfusion**, 30, 491-494, 1990.

- LA GRENADE, L.; HANCHARD, B.; FLETCHER, V.; CRANSTON, B.; BLATTNER, W. Infective dermatitis in Jamaica children: a marker for HTLV-I infection. **Lancet**, 136, 1345-1347, 1990.
- LAIRMORE, M. D.; QUINN, T. C. Evaluation of enzyme immunoassays for antibody to human lymphotropic viruses type I/II. **Lancet**, 337, 30, 1991.
- LEE, H.; ANDERSON, E.; ALLAIN, J. P.; GONZAGA, A. HTLV-I infection in Brazil. **Blood**, 73, 1742-1746, 1989.
- LEITE, A. C. C. B. **Estudo da prevalência das manifestações neurológicas em doadores de sangue HTLV-I positivos.** Niterói 1999. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense.
- LEVINE, P. H; MANNS, A. Transfusion transmission of human T-lymphotropic virus I and II: lessons to be learned from look back investigations and implications for patient counseling. **Transfusion**, 33, 4-6, 1993.
- LEVINE, P. H; CLEGHORN, F.; MANNS, A. ET AL. Adult T-cell leukemia/lymphoma: A working point-score classification for epidemiologic studies. **Int. J. Cancer**, 59, 419-493, 1994.
- LIN, B. T.; MUSSET, M.; SZEKELY, A. M.; ALEXANDRE, J.; FRAITAG, S.; BODEMER, C.; CHARPENTIER, A.; FRENOY, N.; MISSET, J. L.; MEDEIROS, L. J.; HAPPAPORT, H. Human T-cell lymphotropic virus-1-positive T-cell leukemia/lymphoma in a child. Report of a case and review of the literature. **Arch Pathol. Lab. Med.**, 121, 1282-1286, 1997
- LIPKA, J. J. ET AL. Segregation of Human T-cell lymphotropic virus type I and II infections by antibody reactivity to unique viral epitopes. **J. Infect. Diseases**, 165, 268-272, 1992.
- MACHUCA, A.; RODES, B.; SORIANO, V. The effect of antiretroviral therapy on HTLV infection, **Virus Res.**, 78 (1-2), 93-100, 2001.
- MANNS, A. & BLATTNER, A. . The epidemiology of the human T-cell lymphotropic virus type I and type II: etiologic role in human disease. **Transfusion**, 31, 67-75, 1991.
- MATUTES, E. & CATOVSKY, D. Adult T-cell leukaemia lymphoma. In: WHITTATER, J. A. **Leukaemia**, 2 ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1992, p. 416-433.
- MENNA-BARRETO, M.; DOVAL, A.; RABOLINI, G.; BIANCHINI, O. HTLV-I associated myelopathy in Porto alegre (southern Brazil). **Arq. Neuropsiquiatr.**, 53 (4), (in press), 1995.
- MIWA, M.; KUSHIDA, S.; MAEDA, N.; FANG, J.; KAWAMURA, T.; KAMEYAMA, T.; ACHIDA, K. Pathogenesis and prevention of HTLV-I associated diseases. **Leukemia**, 11, (Suppl 3), 65-66, 1997.

- MOCHIZUKI M.; WATANABE, T.; YAMAGUCHI, K. ET AL. HTLV-I uveitis: a distinct clinical entity caused by HTLV-I. **Jpn. J. Cancer Res.**, 83, 236-239, 1992.
- MOREIRA JÚNIOR, E. D.; RIBEIRO, T. T.; SWANSON, P. SAMPAIO FILHO, C.; MELO A.; BRITES, C.; BADARÓ, R.; TOEDTER, G.; LEE, H.; HARRINGTON, W. Seroepidemiology of human T-cell lymphotropic virus type I/II in Northeastern Brazil. **J. Acq. Imm. Def. Synd.**, 6, 959-963, 1993.
- MOURA, G.; WANDERLEY, G.; MACEDO, T. Tratamento fisioterápico através da hidroterapia em pacientes portadores de MAH/PET. Clínica Hydro, Departamento de Fisioterapia - UFPE. In: **IV Simpósio Internacional sobre HTLV-I/II no Brasil**. Anais, 1996.
- MURPHY, E. L.; FIGUEROA, J. P.; GIBBS, W. N.; ET AL. Sexual transmission of human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I). **Annals of Internal Medicine**, 111, 555-560, 1989.
- MURPHY, E.L.; ENGSTROM, J. W.; MILLER, K.; SACHER, R. A.; BUSCH, M. P.; HOLLINGSWORTH, C. G. HTLV-II associated myelopathy in 43 year old woman. **Lancet**, 341 (8847), 757-758, 1993.
- MURPHY, E. L. HTLV-II related disease. **Lancet**, 341, 88, 1993.
- MURPHY, E. L. Clinical epidemiology of human T-lymphotropic virus type II (HTLV-II). **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology**, 13 (suppl. 1), S215-S219, 1996.
- MURPHY, E.L.; FRIDEY, J.; SMITH, J. W.; ENGSTROM, J. W.; SACHER, R. A.; MILLER, K.; STEVENS, J.; THOMSON, R.; HANSMA, D.; KAPLAN, J.; KHABBAZ, R.; NEMO, G. HTLV-II associated myelopathy in a cohort of HTLV-I and HTLV-II infected blood donors. **Neurology**, 48, 315-320, 1997.
- MURPHY, E. L.; GLYNN, S. A.; FRIDEY, J.; SMITH, J. W.; SACHER, R. A.; NASS, C. C.; OWNBY, H. E.; WRIGHT, D. J.; NEMO, G. J. Increased incidence of infectious diseases during prospective follow-up of human T-lymphotropic virus type II and I infected blood donors. Retrovirus epidemiology donor study. **Archives of International Medicine**, 159, 1485-1491, 1999.
- NAKANO, S. ET AL. Search for possible routes of vertical and horizontal transmission of adult T-cell leukemia virus. **Jpn J. Cancer Res.**, 75, 1044-1045, 1984.
- NAKAO, K.; OHBA, N. Clinical features of HTLV-I associated uveitis. **Br. J. Ophthalmol.**, 77, 274-279, 1993.
- NEEL, S. V.; BIGGAR, R. J.; SUKERNICK, R. I. Virological and genetic studies related Amerindian origins to the indigenous people of the Mongolia/Manchuria / Southeastern Siberian region. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA**, 91, 10737-10741, 1994.

NIITSU, Y.; URUSHIZAKI, Y.; KOSHIDA, Y. ET AL. Expression of TGF- $\beta$  gene in adult T-cell leukemia. **Blood**, 71, 263-266, 1988.

OHARA, Y.; IWASAKI, Y.; IZUMO, S.; KOBAYASHI, I.; YOSHIOKA, A. Search for human T-cell leukemia virus type I (HTLV-I) proviral sequences by polymerase chain reaction in the central nervous system tissue of HTLV-I associated myelopathy. **Arch. Virol.**, 124, 31-43, 1992.

OHSHIO, I. ET AL. Correlation between histopathologic features and magnetic resonance images of spinal cord lesions. **Spine**, 18, 1140-1149, 1993.

OKOCHI, K.; SATO, H.; HINUMA, Y. A retrospective study on transmission of adult T-cell leukemia virus by blood transfusion: seroconversion in recipients. **Vox Sanguinis**, 46, 245-253, 1984.

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

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

PAGE, J. B.; LAI, S.; CHITWOOD, D. D.; KLIMAS, N. G.; SMITH, P. C.; FLETCHER, M. A. HTLV-I/II seropositivity and death from AIDS among HIV-1 seropositive intravenous drug users. **Lancet**, 335, 1439-1441, 1990.

PARDI, D.; ET AL. Complete nucleotide sequence of an Amerindian human T-cell lymphotropic virus type II isolate. Identification of a variant HTLV-II subtype b from a Guaymí Indian. **J. Virol.**, 67, 4659-4664, 1993.

PARKS, W. P.; LINES, B. A.; TOMASULO, P. A.; ET AL. Human T-cell lymphotropic virus infection among blood donors in South Florida. Transfusion Safety Study Group. **J. Acq. Imm. Defic. Syndr. Human Retrovirol**, 4, 89-96, 1991.

POIESZ, B.; RUSCETTI, F. W.; GAZDAR, A.; BUNN, P.; MINNA, J.; GALLO, R. C. Detection and isolation of type C retroviruses from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. **Proc. Natl. Acad. Sci.**, 77, 7415-7419, 1980.

POIESZ, B.; SHERMAN, M.; SAKSENA, N.; DUBE, D.; DUBE, S.; GAVALCHIN, J.; FAN, N.; LANE, M.; PAUL, B. The biology and epidemiology of the human T-cell lymphoma/leukemia viruses. In: **Focus in HIV: Frontiers of Infectious Disease**. London: H. C. Neu, J. A. Levy and R. A. Weiss, 1993, p. 189-205.

POMBO DE OLIVEIRA, M. S.; MATUTES, E.; FAMADAS, L. C. ET AL. Adult T-cell leukaemia/lymphoma in Brazil and its relation to HTLV-I. **Lancet**, 336, 987-990, 1990.

POMBO DE OLIVEIRA, M. S.; HAMERSCHLAK, N.; CHIATTONE, C. ET AL., HTLV-I infection and adult T-cell leukemia in Brazil: an overview. **São Paulo Medical Journal**, 114, 1177-1185, 1996.

POMBO DE OLIVEIRA, M.S. CONGRESSO NACIONAL DO COLÉGIO BRASILEIRO DE HEMATOLOGIA, XVIII, 2001, Fortaleza. **HTLV-I nas Leucemias/Linfomas: etiopatogenia** (Comunicação oral).

PROIETTI, F. A. Seroprevalence cirrelats of HTLV-II, HTLV-II/HIV-1 serostatus and clinical manifestations of HTLV-II infection among intravenous drug users in Baltimore, Maryland. ScD. **Department of Epidemiology, Johns Hopkins School of Hygiene and Public Health.**, May, 1992.

REEVES, W. C. et al. Human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I): seroepidemiology and risk factors in metropolitan Panama. **Am. J. Epidemiol.**, 127, 532-539, 1988.

ROMÁN, G. The neuroepidemiology of tropical spastic paraparesia. **Annals of Neurology**, Suppl (23), 113-120, 1988.

SAIKI, R. K. The design and optimization of the PCR. In: Ehrlich, H. A. **PCR technology principles and applications for DNA amplification**. New Work: M. Stockton Press, 1989, p.7-16.

SALEMI, M.; VANDAMME, A. M.; DESMYTER, J.; CASOLI, C.; BERTAZZONI, U. The origin and evolution of human T-cell lymphotropic virus type II (HTLV-II) and the relationship with its replication strategy. **Gene**, 234, 11-21, 1999.

SANADA, I.; TANAKA, R.; KUMAGAI, E. ET AL. Chromossomal aberrations in adult T-cell leukemia: relationship to the clinical severity. **Blood**, 65, 649-654, 1985.

SARAIVA, J. C. P.; SARAIVA, A. S. L.; COUROUCÉ, F. C. A. M. Detecção de anticorpos anti-HTLV-I em doadores de sangue de Belém do Pará. **Anais do XII Congresso Nacional do Colégio Brasileiro de Hematologia**. Fortaleza, 1989.

SARIM, S. G.; FANG, C.; WILLIAMS, A. Retroviral infections transmited by bood transfusion. **Yale J. Biol. Medic.**, 63, 353-360, 1990.

SHIMOYAMA, M. AND MEMBERS OF THE LYMPHOMA STUDY GROUP. - Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia/lymphoma. **Br. J. Haematol.**, 79, 428-439, 1991.

STILIANAKIS, N. I. & SEYDEL, J. Modeling the T-cell dynamies and pathogenesis of HTLV-I infection. **Bulletin of Mathematical Biology**, 61, 935-947, 1999.

STIMSON, G. V. **The health and social cost of drug injecting: the challenge to developing countries. Presented at the sixty international conference on the reduction of drug-related harm**. Florence, 1995.

- SUGIMOTO, M.; MITA, S.; TOKUNAGA, M.; YAMAGUCHI, K.; CHO, I.; MATSUMOTO, M.; MOCHIZUKI, M.; ARAKI, S.; TAKATSUKI, T.; ANDO, M. Pulmonary involvement in human T-cell lymphotropic virus type I uveitis: T-lymphocytosis and high proviral DNA load in bronchoalveolar lavage fluid. **European Respiratory Journal**, 6, 938-943, 1993.
- SWEET, R. D. A pattern of eczema in Jamaica. **Brit. J.Dermatology**, 78, 93-100, 1966.
- SWITZER, W. M.; PIENIAZEK, D. A.; SWANSON, P.; SANDAL, H. H.; SORIANO, V.; KHABBAZ, R. F.; KAPLAN, J. E.; LAL, R. B.; HENEINE, W. Phylogenetic relationship and geographic distribution of multiple human T-cell lymphotropic virus type II subtypes. **Journal of Virology**, 69, 621-632, 1995.
- SWITZER, W. M.; BLACK, F. L.; PIENIAZEK, D. A.; BIGGER, R. J.; LAL, R. B.; HENEINE, W. Endemicity and phylogeny of the human T-cell lymphotropic virus type ii subtype A from the Kayapo indians of Brazil: Evidence for limited regional dissemination. **AIDS Res. Hum. Retroviruses**, 12, 635-640, 1996.
- TAKATSUKI, K.; UCHIYAMA, T.; SAGAWA, K.; YODOI, J. Adult T-cell leukaemia in Japan. In: SENO, S.; TAKAKU, F.; IRINO, S. **Topics in Haematology**. Amsterdam: Excerpta Medica, 1977, p.73-77.
- TAKATSUKI, K.; YAMAGUCHI, K.; KAWANO, F.; HATTORI, T.; NISHIMURA, H.; TSUDA, H. SANADA, I.; NAKADA, K. ITAI, Y. Clinical diversity in adult T-cell leukemia/lymphoma. **Cancer Res.**, 45 (suppl), 4644-4645, 1985.
- TAKATSUKI, K.; YAMAGUCHI, K.; WATANABE, T.; ET AL. Adult T-cell leukemia and HTLV-I related diseases. In: TAKATSUKI, K.; HINUMA, Y.; YOSHIDA, M. **Advances in adult T-cell leukemia and HTLV-I research**. Tokyo: Japanese Scientific Societies Press, 1992, p. 1-15.
- TAKATSUKI, K.; MATSUOKA, M.; YAMAGUCHI, K. ATL and HTLV-I related diseases. In: TAKATSUKI, K. **Adult T-cell leukemia**. New York: Oxford medical publications, 1994, p.1-27.
- TANAKA, Y.; TANAKA, R.; TERADA, E. ET AL. Induction of antibody response that neutralize human T-cell leukemia virus type I infection in vitro and in vivo by peptide immunization. **J Virol**, 68, 6323-6331, 1994.
- TAYLOR, G. P. The epidemiology of HTLV-I in Europe. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrov.** 13, S8-S14, 1996.
- TEDDER, R. S. ET AL. Low prevalence in the UK of HTLV-I and HTLV-II in subjects with AIDS, with extended lymphadenopathy, and risk of AIDS. **Lancet**, 2, 125-128, 1984.
- TOEDTER, G.; PEARLMAN, S.; HOFHEINZ, D.; BLAKESLEE, J.; COCKERELL, G.; DEZZUTTI, C.; YEE, J.; LAL, R. B.; LAIRMORE, M. Development of a monoclonal antibody-based p24 capsid antigen detection assay for HTLV-I, HTLV-II and STLV-I infection. **AIDS Res. Hum. Retrov.**, 8, 527-532, 1992.

TSUI, J. K. C. & O'BRIAN, C. F. Clinical trials for spasticity. In: JANKOVIC, J.; HALLET, M. **Therapy with botulinum toxin**. New York: Marcel Dekker, 1994, p. 523-534.

VALLINOTO, A. C. R.; AZEVEDO, V. N.; SANTOS, D. E. M.; CANICEIRO, S.; MESQUITA, F. C. L.; HALL, W. W.; ISHAK, M. O. G. AND ISHAK, R. Serological evidence of HTLV-I and HTLV-II coinfections in HIV-1 positive patients in Belém, state of Pará, Brazil. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, 93 (3), 407-409, 1998.

VALLINOTO, A. C. R. **Caracterização molecular, filogenia e origem do vírus linfotrópico de células T humanas, tipo II (HTLV-II), de populações humanas da Amazônia brasileira**. Belém 2001. Tese (Doutorado)- Universidade Federal do Pará.

VANDAMME, A-M., SALEMI, M.; VAN BRUSSEL, M.; LIU, H-F.; LAETHEM, K. V.; RANST, M. V.; MICHELS, L.; DESMYTER, J.; GOUBAU, P. African origin of human T-lymphotropic virus type 2 (HTLV-II) supported by a potential new HTLV-2d subtype in Congolese Bambuti Efe Pygmies. **Journal of Virology**, 72, 4327-4340, 1998.

VISCONTI, A.; VISCONTI, L.; BELLOCO, R.; BINKIN, N.; COLUCCI, G.; VERNOCCHI, L.; AMENDOLA, M.; CIACI, D. HTLV-II/HIV-1 coinfection and risk for progression to AIDS among intravenous drug users. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrov.**, 6, 1228-1237, 1993.

WATANABE, T.; YAMAGUCHI, K.; TAKATSUKI, K.; OSAME, M.; YOSHIDA, M. Constitutive expression of parathyroid hormone related protein gene in human T-cell leukemia virus type I carriers and adult T-cell leukemia patients which can be transcribed by HTLV-I tax gene. **J. Exp. Med.**, 172, 759-765, 1990.

WHITE, J. D. ET AL. The combination of zidovudine and interferon alpha-2B in the treatment of adult T-cell leukemia/lymphoma. **Leuk Lymphoma**, 40(3-4), 287-294, 2001.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Report of the scientific group on HTLV-I and associated diseases, Kagoshima, Japan, December 1988: Virus diseases. Human T lymphotropic virus type I, HTLV-I. **Wkly Epidemiol. Rec.** 1989; 49: 382-383.

YAMAGUCHI, K.; KIYOKAWA, T.; FUTAMI, G.; ISHII, T.; TAKATSUKI, K. Pathogenesis of adult T-cell leukemia from clinical pathologic features. In: BLATTNER, W. **Human Retrovirology: HTLV**. New York: Raven Press, 1990, p. 163-171.

YAMAGUCHI, K.; MOCHIZUKI, M.; WATANABE, T. ET AL. Human T-cell lymphotropic virus type I uveitis Grave's disease. **Br. J. Ophthalmol.**, 78, 163-166, 1994.

YAMASHITA, M.; IDO, E.; MIURA, T.; HAYAMI, M. Molecular epidemiology of HTLV-I in the world. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrov.**, 13 (1), 124-131, 1996.

YANAGIHARA, R.; JENKINS, C. L.; ALEXANDER, S. S.; MORA, C. A.; GARUTO, R. M.. Human T lymphotropic virus type I infection in Papua New Guinea: high prevalence among the Hagahai confirmed by Western analysis. **Journal of Infectious Diseases**, 162, 649-654, 1990.

YOSHIMURA, K.; MOCHIZUKI, M.; ARAKI, S. ET AL. Clinical and immunologic features of human T-cell lymphotropic virus type I uveitis. **Am. J. Ophthalmol.**, 116, 156-163, 1993.

ZANINOVIC, V.; GALINDO, J.; BLANK, A. El virus HTLV-1: Aspectos generales y biología molecular. In: **Enfermedades asociadas con el virus HTLV-I**. Colombia: Fundacion Mar, 1992, p. 03-05.

