

CARLOS ARAUJO DA COSTA

DIVERSIDADE CLÍNICA E PECULIARIDADES DA TRANSMISSÃO DO  
VÍRUS LINFOTRÓPICO-T HUMANO EM FAMÍLIAS DA REGIÃO  
METROPOLITANA DE BELÉM-PARÁ

Belém - Pará

2016



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

**CARLOS ARAUJO DA COSTA**

DIVERSIDADE CLÍNICA E PECULIARIDADES DA TRANSMISSÃO DO  
VÍRUS LINFOTRÓPICO-T HUMANO EM FAMÍLIAS DA REGIÃO  
METROPOLITANA DE BELÉM-PARÁ1

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em  
Doenças Tropicais do Núcleo de Medicina Tropical  
da Universidade Federal do Pará como requisito para  
obtenção do título de Doutor em Doenças Tropicais.

Orientadora: Profa. Dra. Maísa Silva de Sousa  
Área de concentração: Clínica em Doenças Tropicais

Belém, Pará

2016

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)  
Sistema de Bibliotecas da UFPA

---

Costa, Carlos Araujo da, 1951-  
Diversidade clínica e peculiaridades da transmissão  
do vírus linfotrópico-T humano em famílias da Região  
Metropolitana de Belém-Pará / Carlos Araujo da Costa. -  
2016.

Orientadora: Maísa Silva de Souza.  
Tese (Doutorado) - Universidade Federal do  
Pará, Núcleo de Medicina Tropical, Programa de  
Pós-Graduação em Doenças Tropicais, Belém, 2016.

1. HTLV (Vírus). 2. Infecção por HTLV -  
Região Metropolitana de Belém. I. Título.

CDD 22. ed. 616.9188

---

**CARLOS ARAUJO DA COSTA**

**DIVERSIDADE CLÍNICA E PECULIARIDADES DA TRANSMISSÃO DO  
VÍRUS LINFOTRÓPICO-T HUMANO EM FAMÍLIAS DA REGIÃO  
METROPOLITANA DE BELÉM-PARÁ**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará, como requisito para obtenção do título de Doutor em Doenças Tropicais.

Área de concentração: Clínica em Doenças Tropicais

Aprovada em: \_\_ / \_\_ / \_\_

Banca examinadora

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup> Maísa Silva de Sousa (orientadora)  
Universidade Federal do Pará

---

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Maria da Conceição Nascimento Pinheiro  
Universidade Federal do Pará

---

Prof. Dr. Jorge Fernando do Rosário Casseb  
Universidade de São Paulo

---

Prof. Dr. Givago da Silva Souza  
Universidade Federal do Pará

---

Prof. Dr. Eduardo José Melo dos Santos  
Universidade Federal do Pará

Aos queridos filhos: Bruno, Carla, Danilo e Daniel.

A todos com quem convivo e que apóiam, dia a dia,  
minha atividade profissional.

## AGRADECIMENTOS

À Prof. Dra. Maísa Silva de Sousa pela orientação do trabalho, companheirismo e amizade demonstrada no nosso cotidiano.

À Prof. Dra. Maria da Conceição Pinheiro Nascimento e pela amizade e incentivo acadêmico.

Aos professores José Ângelo Barletta Crescente, Marília Brasil Xavier e Rita Catarina de Medeiros de Souza pelo apoio fundamental no início desse trabalho.

A todos os companheiros técnicos, docentes, graduandos, mestrandos e doutorandos que labutam rotineiramente conosco apoiando o atendimento ambulatorial ou envolvidos no desenvolvimento de projetos no ambulatório e LabMol do Núcleo de Medicina Tropical.

À bibliotecária Valdenira Maria de Jesus Moreira pelo auxílio bibliográfico e os esclarecimentos sobre normatização.

A diretora do NMT, Prof. Dra. Luiza Carício Martins pelo apoio incondicional, consideração e amizade presentes em anos de convivência.

Ao Prof. Dr. Givago da Silva Souza e Profa. Dra Edna Aoba Yassui Ishikawa pela gentileza de prestarem todos os esclarecimentos necessários da pós-graduação.

Aos amigos professores e doutores Walter Wanderley Amoras, Theiich Oikawa e Ana da Nazaré Martins da Silva que contribuíram e me apoiaram na fase final do trabalho.

A todos os funcionários do Núcleo de Medicina Tropical pela tolerância e tratamento carinhoso que sempre me concederam.

A ciência nunca resolve um problema  
sem criar vários outros.

*George Bernard Shaw*

"O agente biológico deve ser demonstrado em  
todos os casos da doença por meio de seu  
isolamento (1). Uma vez isolado, o agente  
deve ser capaz de produzir a doença  
ao ser inoculado (2)".

*Postulados de Robert Koch*

## RESUMO

Os vírus linfotrópicos-T humanos, do tipo 1 (HTLV-1) e tipo 2 (HTLV-2), foram os primeiros retrovírus descobertos nos humanos e assim denominados porque habitam os linfócitos-T. Transmitem-se principalmente por transferência de linfócitos infectados da mãe para filho(a) na amamentação e do homem para mulher pelo sêmem. O HTLV-1 é o agente causal de mielopatia incapacitante (HAM/TSP), da leucemia/linfoma de células T do adulto (ATLL) e outras doenças. A alta endemicidade desses vírus em agregados familiares da área metropolitana de Belém-Pará requisita investigações que melhor caracterizem a disseminação viral e a morbidade decorrente. Este estudo foi desenvolvido no intuito de caracterizar a diversidade clínica e peculiaridades da transmissão do HTLV em famílias de Belém-Pará. Entre 2007 e 2015, foram investigados 178 grupos familiares de portadores confirmados dos vírus (casos índices), 140 de HTLV-1 e 38 de HTLV-2, donde 433 integrantes (comunicantes) submeteram-se a testagem sorológica de anticorpos anti-HTLV-1/2 pelo método Elisa e a exame de detecção do DNA proviral no sangue. Aspectos clínicos foram avaliados em todos os indivíduos e famílias. Dos 611 investigados 64,6 % eram do gênero feminino e 37,9 % masculino, com média de idade de 41 anos. A transmissão do HTLV ocorreu em 92 famílias (51,8 %) com uma concentração de três a quatro infectados/família. A infecção prevaleceu no gênero feminino ( $p > 0,0001$ ) e a via sexual foi mais expressiva que a vertical ( $p = 0,0002$ ). Foram reconhecidos como sintomáticos 44,3 % (62/140) dos casos índices de HTLV-1 e 9,9 % dos comunicantes (11/111). As modalidades diagnósticas mais prevalentes foram neurológicas (21,4 %) e dermatológicas (19,3 %), predominando os sintomas osteoneuromusculares, disautonômicos e alterações da pele. As principais doenças causadas pelo HTLV-1, entre os 251 infectados, foram: HAM/TSP = 7,2% (18); doenças linfoproliferativas = 2,6 % (6); hiperinfestação por *S. stercoralis* = 1,6 % (4); dermatite infectiva 1,2 % (3) e uveíte = 0,4 % (1). A via parenteral foi a forma de transmissão mais comum do HTLV-1 na causalidade de agravos neurológicos (HAM/TSP) e a vertical nas doenças linfoproliferativas incluindo a ATLL. Em algumas das famílias o HTLV disseminou-se incrustado por gerações de forma “sui generis”, mimetizando um fator genético, diferenciando-se de outros patógenos. Também foi observada inequívoca versatilidade do HTLV-1 em provocar uma diversidade de agravos clínicos nos organismos humanos, muitos deles configurando doenças bem definidas quanto à causalidade do vírus.

Palavras chave: HTLV, infecção, transmissão, causalidade, doenças, clínica.

## ABSTRACT

The human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) and type 2 (HTLV-2), were the first retrovirus discovered in humans and named as such because they inhabit the T-lymphocytes. Both mainly transmitted by being transferred from mother to child due infected lymphocytes in breastfeeding or from a man to a woman by semen. HTLV-1 is the causative agent of an incapacitating myelopathy (HAM/TSP) and Adult T-cell leukemia / lymphoma (ATLL), among other diseases. The high endemicity of such viruses in households of the metropolitan area of Belém-Pará requires investigations to better characterize this viral spread and morbidity. This study was developed in order to identify and characterize the clinical diversity and peculiarities the HTLV transmission in families of the metropolitan region of Belém-Pará. Between 2007 and 2015, we investigated 178 family groups that are confirmed carriers of the virus (index cases). From these families, 140 have HTLV-1 and 38 have HTLV-2, of which 433 members were spontaneously subjected to serologic testing of anti-HTLV-1/2 antibodies. Such test consists on the ELISA method and the detection test of proviral DNA in the blood (PCR). Routes of infection and clinical aspects were evaluated in all individuals and families. From the 611 surveyed 64.6% are female and 37.9% male with, mean age of 41 years. The transmission of HTLV occurred in 92 families (51.8%) with occurrence of three to four infected per family. The infection was more prevalent in females ( $p < 0.0001$ ) and sexual contact was greater than the vertical ( $p = 0.0002$ ). 44.3% (62/140) from the index cases of HTLV-1 and 9.9% of their family contacts (11/111) were recognized as symptomatic. The most common diagnostic modalities were neurological (21.4%) and dermatological (19.3%), with a prevalence of neuromuscular osseous symptoms, dysautonomia and skin changes. The main diseases caused by the HTLV-1, out of the 251 infected cases, were: HAM/TSP 7.2% (18); Lymphoproliferative Diseases 2.6 % (6); Strongyloides hyper infection 1.6% (4); Dermatitis Infective in 1.2% (3) and uveitis in 0.4% (1). The parenteral route was the most common form of transmission of HTLV-1 in the causation of neurological diseases (HAM/TSP) whereas the vertical route was the most common form in lymphoproliferative diseases (including ATLL). In some families, HTLV-1 was inlaid spread for generations in a "sui generis" form, mimicking a genetic factor, differentiating itself from other pathogens. It was also observed unmistakable versatility of HTLV-1 to cause a variety of clinical diseases in human bodies, many of them setting well-defined diseases as the causal virus.

Keywords: HTLV, infection, transmission, causality, diseases, clinical.

## LISTA DE FIGURAS

<b>FIGURA 1</b> – Posicionamento do gênero HTLV na família Retroviridae	19
<b>FIGURA 2</b> – HTLV: representação esquemática da partícula viral e respectiva estrutura genética	20
<b>FIGURA 3</b> – Supostas teorias de propagação célula-a-célula do HTLV-1	28
<b>FIGURA 4</b> – Gráficos representativos das distribuições etárias em infectados e não infectados por HTLV	56
<b>FIGURA 5</b> – Disseminação da infecção do HTLV-1 e HTLV-2 entre parceiros sexuais	58
<b>FIGURA 6</b> – Grupo familiar com fluxo de transmissão bem definido a partir de um comunicante	59
<b>FIGURA 7</b> – Grupo familiar com uma transmissão sexual da mulher para o homem	59
<b>FIGURA 8</b> – Média de idade nas doenças crônicas em portadores de HTLV-1	61
<b>FIGURA 9</b> – Agregado de HAM/TSP em grupo familiar com HTLV-1	64
<b>FIGURA 10</b> – Diversidade clínica em grupo familiar	64
<b>FIGURA 11</b> – Reunião de dois grupos familiares infectados pelo HTLV-1 com quatro casos de doenças linfoproliferativas	65
<b>FIGURA 12</b> – Conjunto de imagens de um caso de ATLL, incluindo lesões cutâneas e linfócitos multilobulados do sangue	68
<b>FIGURA 13</b> – Imagens de dois casos de HAM/TSP com diferentes graus de desabilitação motora	69
<b>FIGURA 14</b> – Imagens capturadas de exame microscópico de fezes	69

## LISTA DE TABELAS

<b>TABELA 1</b> – Demonstrativo dos investigados por genótipo de HTLV, gênero e idade	53
<b>TABELA 2</b> – Distribuição dos investigados por procedência.	54
<b>TABELA 3</b> – Distribuição dos investigados por Grupos de famílias	54
<b>TABELA 4</b> – Resultados de exames de detecção da infecção HTLV-1/2 em comunicantes por gênero e idade	55
<b>TABELA 5</b> – Demonstrativo da transmissão vertical por gênero dos filhos e genótipo do vírus	57
<b>TABELA 6</b> – Frequência de sinais e sintomas nos casos índices de HTLV	36
<b>TABELA 7</b> – Modalidades clínicas diagnosticadas nos casos índices HTLV	36
<b>TABELA 8</b> – Demonstrativo dos casos sintomáticos em comunicantes de HTLV-1 com o respectivo status clínico dos casos índices.	38
<b>TABELA 9</b> – Vias infecciosas relativas às doenças causadas pelo HTLV-1	45

## LISTA DE QUADROS

<b>QUADRO 1</b> – Critérios de diagnóstico da dermatite infectiva associada ao HTLV-1	42
<b>QUADRO 2</b> – Classificação dos graus de associação de variadas doenças com o HTLV-1	46

## LISTA DE ABREVIATURAS

- AIDS – Síndrome de imuno deficiência adquirida
- ATLL – Leucemia de células T do adulto
- ATLV – Vírus da leucemia de células T do adulto
- AZT – Zidovudina, antiretroviral inibidor da transcriptase reversa
- BLV – Vírus da leucemia bovina
- CTCL-3 - Linhagem celular leucêmica, onde foi isolado o HTLV nos EUA
- CTLs – Linfócitos T citotóxicos CD8+
- DCs – Células Dendríticas
- DHL – Desidrogenase Láctica
- DIH – Dermatite infectiva
- DNA – Ácido desoxiribonucleido
- EIA – Ensaio imunoenzimático
- ELISA – Ensaio imunoenzimático indireto para detecção de anticorpos
- HAM – Mielopatia associada ao HTLV-1
- GLUT-1 – Transportador de glicose 1
- HBZ – Proteína codificada na região *pX* do HTLV (*basic leucine zipper*)
- HIV – Vírus da imunodeficiência humana
- HLA – Antígeno leucocitário humano
- HTLV – Vírus linfotrópico humano de células T
- HUT-102 – Linhagem celular leucêmica, onde foi isolado o HTLV nos EUA
- MHC – Complexo de histocompatibilidade
- IFN $\gamma$  – Interferon gama
- IgE – Imunoglobulina E
- LCR – Líquido céfalo-raquidiano
- LNH – Linfoma não Hodgkin

LTR – Cadeia terminal de repetição do genoma viral

MS – Microsoft ou Ministério da Saúde

MT1 – Linhagem celular leucêmica do sangue na qual foi isolado o HTLV no Japão

MT2 – Linhagem celular leucêmica de linfonodo, onde foi isolado o HTLV no Japão

MTOC – Centro organizador de microtúbulos celular

NMT – Núcleo de Medicina Tropical

PCR – Reação em cadeia mediada pela polimerase

ORF – Região de leitura aberta do genoma viral

Rex – Proteína reguladora codificada na região *pX* do HTLV

RNA – Ácido ribonucléico

SGDB – Sistema de gerenciamento de bancos de dados

SNC – Sistema nervoso central

SPARC – Biomarcador de estágio da mielopatia

STLV – Vírus linfotrópico símio de células T

Ss – *Strongyloides stercoralis*

SV – Sinapse Viroológica

Tax – Proteína do HTLV codificada na região *pX* do genoma

Tax 1 – Proteína do HTLV-1 codificada na região *pX* do genoma

TCLE – Termo de conhecimento livre e esclarecido

TSP – Paraparesia espástica

UDIs – Usuários de drogas injetáveis

UFPA – Universidade Federal do Pará

VCAM1 – Biomarcador de estágio da mielopatia

## SUMÁRIO

	Página
1 INTRODUÇÃO	14
2 REFERENCIAL TEÓRICO	17
2.1 - Histórico	17
2.2 - Filogenia	18
2.3 - Estrutura genética e ciclo de vida	19
2.4 – Aspectos epidemiológicos	22
2.5 - Transmissão	26
2.5.1 – Transmissão célula a célula	26
2.5.2– Transmissão entre pessoas	29
2.6 – Doenças Associadas ao HTLV	34
2.6.1 – ATLL	34
2.6.2 – HAM/TSP	38
2.6.3 – Dermatite infectiva	42
2.6.4 – Uveíte	44
2.6.5 – Estrongiloidíase	44
2.6.6 – Outras doenças	45
3 OBJETIVOS	47
4 MATERIAL E MÉTODOS	48
4.1 - Tipo de estudo	48
4.2 - Casuística	48
4.3 - População alvo	48
4.4 - População do estudo	48
4.5 - Critérios de inclusão	48
4.6 - Critérios de exclusão	49
4.7 - Obtenção de dados e amostras	49
4.8 - Método Laboratorial	50
4.9 - Caracterização das variáveis e método estatístico	50
5 ASPECTOS ÉTICOS	52
6 RESULTADOS	53
7 DISCUSSÃO	70
8 CONCLUSÃO	83
9 BIBLIOGRAFIA	84
APENDICES	92
ANEXOS	94

## 1 – INTRODUÇÃO

Os vírus linfotrópicos-T humanos, do tipo 1 (HTLV-1) e tipo 2 (HTLV-2), foram os primeiros retrovírus descobertos na espécie humana (POIESZ *et al.*, 1980; KALYANARAMAN *et al.*, 1982), pertencem à subfamília oncoretrovírus e são assim denominados porque habitam os linfócitos-T, tal como os vírus da imunodeficiência humana, da subfamília lentivirus (HIV-1 e HIV-2), dos quais apresentam comportamento diverso e estão apenas remotamente relacionados filogeneticamente (CDC, 1993).

HTLV-1 e HTLV-2 apresentam homologia estrutural de cerca de 70% da sequência de nucleotídeos e ambos podem eficientemente transformar e imortalizar linfócitos-T em cultura de células, persistindo “in vitro” ou quando inoculados experimentalmente em animais (FEUER & GREEN, 2005). Contudo, a capacidade de provocar manifestações clínicas em humanos divergem significativamente entre os dois vírus. O HTLV-1 é reconhecidamente implicado como agente etiológico de doenças linfoproliferativas, inflamatórias, degenerativas do sistema nervoso e em algumas desordens do sistema imunológico (BARMARK *et al.*, 2002; GOON *et al.*, 2004). Em contraste, o HTLV-2 é muito menos patogênico, sendo escassos os relatos como uma variante de tricoleucemia ou de quadros neurológicos pouco caracterizados que poderiam estar a ele associados, sem convincente demonstração represente um papel definido na causalidade de doenças humanas (FEUER & GREEN, 2005).

Entre as doenças bem definidas como causadas pelo HTLV-1, as duas principais são: A leucemia/linfoma de células T do adulto (ATLL), que pode se apresentar de uma forma clínica agressiva de alta letalidade (SHIMOYAMA *et al.*, 1991; TAKATSUKI *et al.*, 2005), e a paraparesia espástica tropical/mielopatia associada ao HTLV-1 (HAM/TSP), alteração neurológica degenerativa crônica caracterizada por um lento e progressivo desenvolvimento de incapacidade motora, especialmente da metade inferior do corpo humano (OSAME *et al.*, 1990; CASTRO-COSTA *et al.* 2006).

Outros agravos clínicos também foram consistentemente associados ao HTLV-1, como algumas oftalmopatias e dermatopatias, especialmente as uveítes e a dermatite infectiva, respectivamente (SHIRAO *et al.* 1992; ONO *et al.* 1995; LA GRENADÉ *et al.* 1996,1998). De particular importância nas regiões tropicais, incluindo a Amazônia oriental, é a coinfeção do HTLV-1 com o *Strongyloides stercoralis* que, por competição

de respostas imunológicas, gera quadros de hiperinfestação helmíntica causando sérios agravos clínicos nos seus portadores (HIRATA *et al.*, 2006; Furtado *et al.*, 2013 SCHÄR *et al.*, 2013).

Um largo espectro de doenças ou desordens clínicas, relatadas em associação com casos de HTLV-1, enseja investigações para comprovar ou não a implicação do vírus em diversos outros quadros, tais como de: artropatia inflamatória crônica (NISHIOKA *et al.* 1996, 1989; KATO *et al.*, 2004), polimiosite (MORGN *et al.*, 1998), panbronquiolite (SUGIMOTO *et al.*, 1989) e outros. Essa diversidade clínica seria resultante de uma desregulação orgânica induzida pelo HTLV-1, dependente de uma complexidade de fatores que envolvem a imunidade do hospedeiro, a via de inoculação e a atividade do vírus (BARMARK *et al.*, 2002).

Devido o HTLV habitar o meio intracelular e passar, entre células e indivíduos, quase exclusivamente por contato de uma célula infectada para outra não infectada (TADAHIKO *et al.*, 2003; MATSUOKA, 2007; NEJMEDDINE & BANGHAM, 2010), a transmissão ocorre com maior frequência nas relações interpessoais estáveis (prolongadas), principalmente por transferência de linfócitos infectados do leite materno, entre mãe e filho, ou do sêmem entre homem e mulher (HOUINATO *et al.*, 1998; STUVER, *et al.*, 1993; IWAHARA *et al.*, 1990). Adicionalmente, essa transmissão pode ocorrer por transfusão de sangue ou material injetável compartilhado (CARNEIRO-PROIETTI, *et al.*, 2015).

Embora pelas mesmas vias do HIV, a disseminação do HTLV ocorre de forma inaparente e com características diferenciadas. Essa peculiaridade de transmissão inviabiliza uma expansão generalizada nas populações, mas ocorre de maneira silenciosa limitada a grupos populacionais menores (*clusters*), especialmente nas famílias e comunidades fechadas onde as relações interpessoais são geralmente mais estáveis (GESSAIN & CASSAR 2012; CARNEIRO-PROIETTI, *et al.*, 2015).

Estima-se que existam entre 10 e 20 milhões de pessoas infectadas por HTLV no mundo, mas apenas 5 a 10 % destes chegam a desenvolver alguma das doenças relacionadas à infecção (EDLICH *et al.*, 2000; CARNEIRO-PROIETTI, *et al.*, 2006). De acordo com um estudo de revisão sobre os dados até então publicados, o Brasil teria o maior número absoluto de indivíduos infectados, com cerca de 2,5 milhões, entre os quais

1,6 % dos residentes no estado do Pará (CARNEIRO–PROIETTI *et al.*, 2002). Entretanto, essa ocorrência tem uma distribuição espacial caracteristicamente heterogênea, em agrupamentos populacionais espalhados em localizações geográficas bem diferenciadas quando se compara HTLV-1 com HTLV-2 (GESSAIN & CASSAR 2012; PROIETTI *et al.*, 2005).

A alta endemicidade do HTLV em agregados familiares da área metropolitana de Belém (DA COSTA *et al.*, 2013) requisita investigações que caracterizem melhor essa disseminação viral e a morbidade decorrente. A proposta deste trabalho é caracterizar agravos clínicos que impactam famílias infectadas e não somente nos indivíduos, reavaliando conjuntamente a disseminação e extensividade da infecção relacionada com os agravos em cada família, por revisão atualizada da coorte de HTLV em acompanhamento no Núcleo de Medicina Tropical (NMT) da Universidade Federal do Pará (UFPA), em Belém-PA.

Os resultados deste estudo estabelecem parâmetros que podem nortear ações de um programa voltado para a assistência de portadores, aconselhamento individual ou familiar e controle da disseminação local do HTLV.

## 2 - REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 - Histórico

O HTLV-1 foi o primeiro retrovírus detectado e isolado na espécie humana, em 1979, por identificação de partículas virais através da microscopia eletrônica, nas linhagens celulares T linfoblásticas HUT-102 e CTCL-3 estabelecidas por cultura de células do sangue periférico e linfonodos de um paciente afro-americano portador de ATLL (POIESZ *et al.*, 1980; NEELY, 1989; GALLO, 2005). Alguns anos antes, pesquisadores japoneses da Universidade de Kumamoto já haviam descrito a ATLL como uma entidade clínica independente (TAKATSUKI, 1987; TAKATSUKI *et al.*, 2005).

A etiologia retroviral da ATLL foi comprovada por identificação de partículas virais, em linhagens celulares MT-1 e MT-2, estabelecidas por cultivo conjunto de células de ATLL com células-T humanas normais. Essas partículas foram reconhecidas como retrovírus e denominadas ATLV (MIYOSHI *et al.*, 1982; YOSHIDA *et al.*, 1982). No entanto, em posterior análise comparativa ficou comprovado que o ATLV do Japão e o HTLV isolado nos EUA eram o mesmo vírus (GALLO *et al.*, 2005).

Ainda em 1982, um segundo retrovírus humano isolado a partir de um caso de tricoleucemia (leucemia de células pilosas) foi descoberto por pesquisadores americanos no mesmo laboratório onde também havia sido descoberto o HTLV-1, liderado pelo cientista Robert Gallo. A caracterização molecular e biológica do novo retrovírus foi relatada como próxima, porém distinta do HTLV-1, sendo este nomeado como Vírus Linfotrópico Humano-T do tipo 2 ou HTLV-2 (KALYANARAMAN *et al.*, 1982; HALL *et al.*, 1996).

A associação entre o nematódeo *Strongyloides stercoralis* (Ss) e o vírus linfotrópico-T humano (HTLV) foi estabelecida desde 1984, no estudo japonês de Nakada K. *et al.* em Okinawa (Japão), região endêmica de ambos agentes patógenos, pelo achado da elevada incidência de anticorpos anti-HTLV em portadores de Ss (NAKADA *et al.* 1984). Dez anos depois, comprovou-se que a infecção pelo HTLV-1 estava associada com o aumento da frequência de larvas de Ss nas fezes de pessoas infectadas, supondo-se um mecanismo de supressão imune da resposta de IgE (ROBINSON *et al.* 1994).

Em 1985, GESSAIN *et al.* relacionaram pela primeira vez o HTLV-1 com a Paraparesia Espástica Tropical (TSP) ao identificar anticorpos para HTLV-1 em 10 de 17 (59 %) pacientes com TSP na Martinica, enquanto no grupo controle de sadios houve apenas 4 % de positividade. A doença tinha sido originalmente descrita e denominada TSP por MANI *et al.* (1969) ao realizar estudo sobre casos de uma síndrome espástica paraplégica identificada no Sul da Índia e Jamaica, quando já se especulava a hipótese do envolvimento de um vírus como agente causal das desordens neurológicas (ZANINOVIC, 2001).

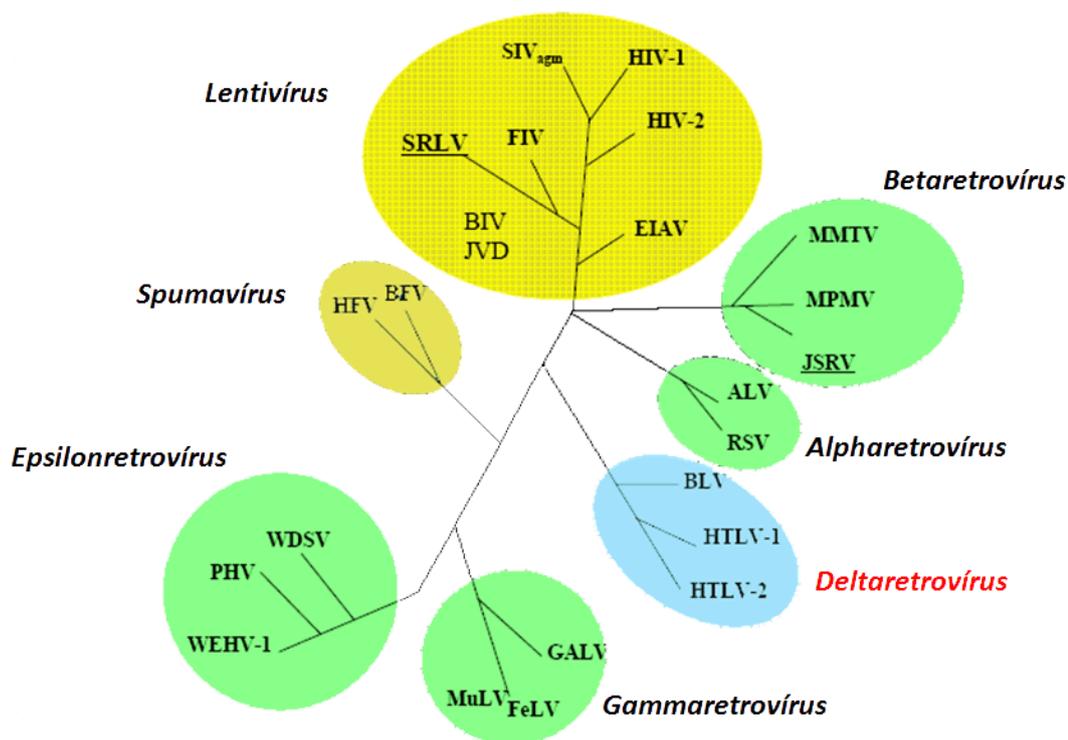
Pesquisadores do sul do Japão também publicaram a associação do HTLV-1 com uma síndrome neurológica similar a TSP que nomearam como HAM ou Mielopatia Associada ao HTLV-1 (OSAME *et al.* 1986). Em 1988 um comitê da Organização Mundial da Saúde (OMS) recomendou o termo HAM/TSP como forma conciliatória para denominar a doença (WHO, 1988; ZANINOVIC, 1999).

Em 2005 foram descritos na zona rural da República dos Camarões, na África, os vírus HTLV-3 e HTLV-4 (CALATTINI *et al.*, 2005, 2006; WOLFE *et al.*, 2005 MAHIEUX *et al.*, 2005), mas não existiam evidências sobre transmissão entre seres humanos ou se o vírus pode causar doença (MAHIEUX & GESSAIN, 2009).

## **2.2 - Filogenia do HTLV**

Os retrovírus constituem um grupo de vírus RNA diplóides, que se caracterizam por codificar a síntese de DNA de dupla fita a partir de uma simples cadeia de RNA, ou seja, no sentido inverso do fluxo usual (padrão) da informação genética. Este DNA ou provírus passa a integrar o genoma celular do hospedeiro e serve como um molde para a replicação viral (BALTIMORE, 1970).

Os retrovírus HTLV-1 e HTLV-2, assim como HTLV-3 e HTLV-4 pertencem ao gênero *Deltaretrovirus* e a subfamília *Oncovirinae*, na qual também estão classificados o BLV ou vírus da Leucemia bovina e o STLV ou vírus símio de células T (figura 1).

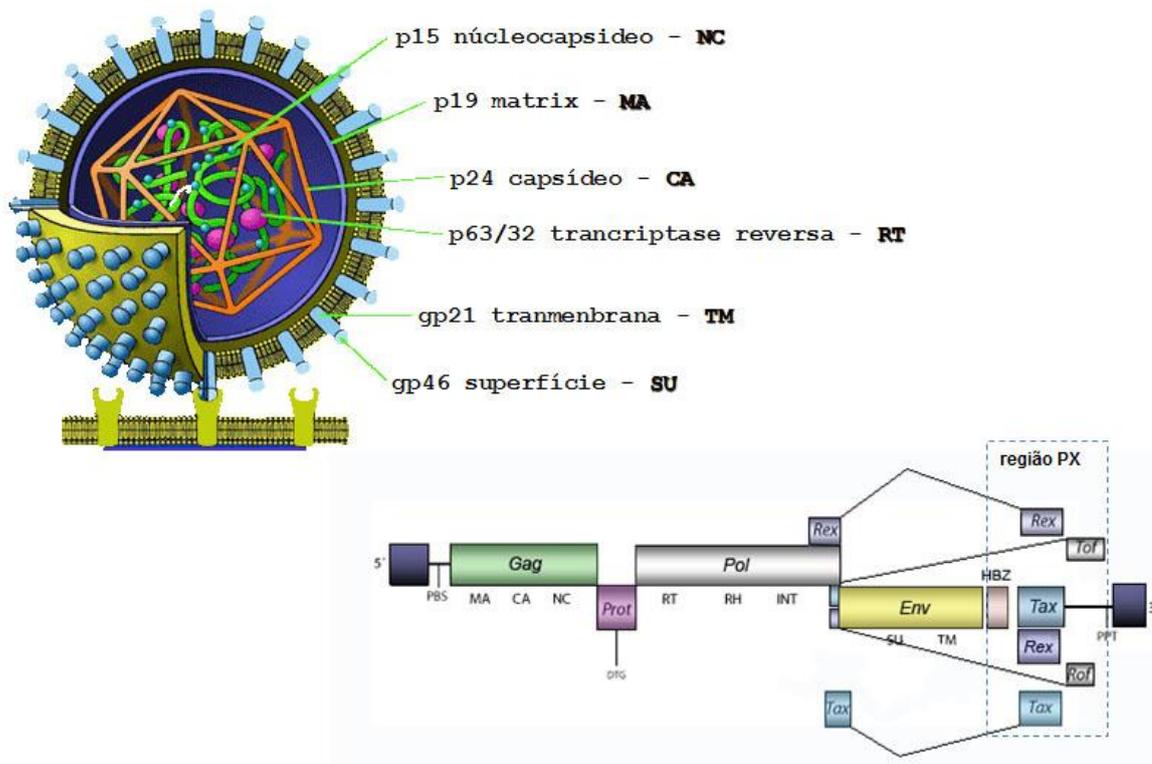


**Figura 1** – Posicionamento do gênero HTLV na família Retroviridae

Fonte: Carneiro-Proietti, 2006

### 2.3 - Estrutura genética e ciclo de vida

O tamanho médio do HTLV-1 e HTLV-2 é cerca de 100 a 120 nm. Tem formato esférico circundado por um envelope, formado por uma membrana lipídica, com espículos embutidos dispersos uniformemente sobre toda sua superfície. Dispõe de um core envolto por capsídeo de conformação icosaédrica, no interior do qual existem duas moléculas idênticas de cadeia simples positivas de RNA juntamente com moléculas das enzimas Transcriptase Reversa e Protease (figura 2). A morfologia definida por microscopia eletrônica é um dos melhores critérios utilizados para a classificação dos vírus (BARMAN *et al.*, 2002).



**Figura 2** - HTLV: representação esquemática da partícula viral e respectiva estrutura genética

Fontes: [www.researchnews.osu.edu](http://www.researchnews.osu.edu); <http://gydb.uv.es/element.viewer.php>

As estruturas genômicas, de 8,5 Kb para o HTLV-1 e 8,9 Kb para o HTLV-2, podem ser esquematicamente representadas de forma única para ambos os vírus (figura 2), sendo constituídas por genes estruturais *gag* (antígenos grupo específicos) *pro/pol* (protease/polimerase), *env* (envelope), além de uma região denominada de *pX* que exhibe quatro áreas de leitura aberta (*Open Reading Frames* - ORF) codificadoras de seis proteínas funcionalmente distintas, como as reguladoras Tax e Rex, o gene *antisense* HBZ outras três com função ainda não totalmente definidas. O genoma viral apresenta duas regiões nas extremidades, denominadas *LTR* (*Long Terminal Repeats*), que são sequências repetitivas sem função codificadora, compostas por três regiões denominadas U3, R e U5 (PIQUE *et al.*, 2000; BARMAK *et al.*, 2002; NICOT *et al.*, 2005; MATSUOKA & GREEN, 2009).

A homologia entre o HTLV-1 e o HTLV-2 varia de acordo com a região gênica analisada. A região *gag* apresenta 85% de similaridade, enquanto a região *env* mostra uma concordância de 65%. A região *LTR* tem sido utilizada para subtipagem genotípica dos dois tipos de HTLV, mas as principais diferenças entre estes dois vírus incidem

principalmente sobre a oncoproteína Tax. Esta diferença provavelmente fornece a base para as diferentes manifestações clínicas reservadas (FEUER & GREEN, 2005).

O gene *gag* codifica proteínas que estão envolvidas na montagem e liberação dos virions. São elas: a proteína da matrix (MA), do capsídeo (CA) e do nucleocapsídeo (NC), correspondentes a proteínas *P19*, *P24* e *P15* respectivamente, as quais são formadas por clivagem de poliproteína precursora pela protease viral (LE BLANC *et al.*, 2001).

A proteína *Env*, envolvida na adesão e penetração dos virions na célula, é composta por duas subunidades: a de superfície (SU) e a transmembrana (TM), correspondentes as glicoproteínas *gp46* e *gp41* respectivamente, derivadas da clivagem de um precursor comum pela protease no aparelho de Golgi (LE BLANC *et al.*, 2001).

Ao entrar na célula, o HTLV tem seu conteúdo é liberado no citoplasma e a enzima transcriptase reversa, presente dentro do capsídeo, inicia a síntese do DNA proviral utilizando o RNA genômico como modelo. O DNA é então transportado para dentro do núcleo integrando-se ao genoma celular do hospedeiro com o auxílio da enzima integrase. Após a integração do DNA viral no genoma do hospedeiro, o seu ciclo de vida prossegue com a replicação do genoma, transcrição de genes, tradução de proteínas virais, montagem dos virions e liberação dos novos vírus diretamente para outras células. Todos esses processos requerem a participação da maquinaria celular de transcrição, tradução e transporte, além de fatores virais (VARMUS, 1988; CULLEN, 1992; TILLMANN *et al.*, 1994).

A integração do DNA do HTLV ocorre ao acaso no DNA cromossomal do hospedeiro, portanto, os sítios de integração diferem e determinam o padrão de proliferação em cada indivíduo durante a expansão clonal de células infectadas, sendo essa a principal forma de expansão da infecção pelo HTLV-1. Dependendo do número de células essa proliferação poderá ser: monoclonal (única), oligoclonal (poucas) ou policlonal (WATTEL *et al.*, 1995).

A replicação célula a célula e/ou por expansão clonal induzida pela proteína Tax são as principais vias utilizadas nesse modelo viral, por consequência é difícil a detecção no estado virêmico (carga plasmática) e, portanto, a carga proviral é o marcador da expansão virológica (CARNEIRO-PROIETTI, *et al.*, 2015).

Variações genéticas entre subtipos de HTLV-1 são reduzidas em comparação à sequência *env* do HIV que apresenta mais de 30 % de variabilidade. No HTLV-1 esta variabilidade é de apenas 4 % (RATNER et al., 1991; SEGURADO et al., 2002). A extrema estabilidade gênica do HTLV-1, ligada à expansão clonal de células infectadas, fazia crer que o desenvolvimento de uma vacina anti-HTLV-1 seria uma tarefa fácil (MAHIEUX, 2015)

## **2.4 - Aspectos epidemiológicos**

A epidemiologia da infecção pelo HTLV-1 foi bastante estudada ao longo dos anos desde sua primeira descrição, sendo estabelecidos alguns parâmetros comuns na maioria dos relatos publicados. A infecção por HTLV caracteriza-se pelo agrupamento em áreas geográficas bem definidas no mundo. A soroprevalência aumenta com a idade e predomina no sexo feminino (CARNEIRO-PROIETTI, *et al.*, 2002). As taxas médias de infecção por HTLV-1 na população variam de uma maneira geral, entre 1 e 15 % nas regiões endêmicas (MUELLER, 1991). Uma classificação didática foi apresentada pelo Ministério da Saúde brasileiro, na qual as regiões que apresentam mais de 5% de soropositividade são consideradas de alta prevalência, entre 5% e 1% de média prevalência e menos de 1% de baixa prevalência para o HTLV-1 (BRASIL/MS, 2013).

### **2.4.1 - Distribuição geográfica**

A distribuição geográfica do vírus está bem definida, despontando o sudeste do Japão, África central, Melanésia, ilhas do Caribe e América do Sul como as áreas de mais alta prevalência (BLATTNER *et al.*, 1982; ZANINOVIC *et al.*, 1994; PROIETTI *et al.*, 2005). As razões para os agrupamentos bem delimitados, ou seja, a formação de *clusters* de infecção pelo HTLV-1, tal como acontece no caso da elevada ocorrência no sudoeste do Japão, mas com baixa prevalência nas regiões circunvizinhas da Coreia, China e Rússia oriental, ainda são desconhecidas. Fora das zonas de endemicidade, como na Europa e América do Norte, não existem focos evidentes da infecção por HTLV-1 e os casos encontrados geralmente procedem de regiões endêmicas (PROIETTI *et al.*, 2005).

As análises filogenéticas classificaram o HTLV-1 em quatro subtipos: 1a ou cosmopolita, endêmico em diferentes regiões geográficas na Europa, sul da América do Norte e na América do Sul, incluindo o Brasil (MIURA *et al.*, 1994); 1b ou da África

Central, endêmico na África Central; 1c ou melanésio que é endêmico na Austrália e em Papua-Nova Guiné e 1d, descrito como um subtipo isolado de pigmeus de Camarões e de um indivíduo do Gabão. O subtipo 1a ou cosmopolita consiste de quatro subgrupos: A – transcontinental; B – japonês que é endêmico no Japão e em áreas isoladas da América do Sul; C – oeste da África; e D – norte da África. O subgrupo transcontinental e do Oeste Africano foram confirmados em vários países americanos (GESSAIN *et al.*, 2002; PROIETTI *et al.*, 2005). Não existe uma relação entre o subtipo e a doença causada pela amostra de vírus e a variabilidade genômica do HTLV-1 é muito mais dependente da sua origem geográfica (CARNEIRO-PROIETTI *et al.*, 2015).

A distribuição mundial do HTLV-2, diferentemente do HTLV-1, predomina em tribos ameríndias, especialmente, nas Américas do Sul e Central onde a soroprevalência pode alcançar níveis de até 30 %, como também em pigmeus africanos do Zaire e Camarões. Nos países desenvolvidos, o HTLV-2 tem sido quase exclusivamente em usuários de drogas, muitas vezes coinfectados com HIV (FUJIYOSHI *et al.*, 1999; ISHAK *et al.*, 2003).

Existem dois subtipos principais de HTLV-2: HTLV-2a e HTLV-2b (DUBE *et al.*, 1993). O subtipo 2c, que seria uma variante do 2a, encontrado em indígenas da Amazônia, também pode ser encontrado na população urbana de Belém que é formada por 35% dessa etnia (VALINOTO *et al.*, 2002).

De modo geral, a prevalência nacional da infecção pelo HTLV-1 e HTLV-2 é desconhecida por falta de estudos de base populacional e a principal maneira de aferição dessa prevalência tem sido realizada pela triagem sorológica de doadores de bancos de sangue (SANTOS *et al.*, 2005).

Dados oriundos de 27 hemocentros, localizados em áreas metropolitanas de todos os estados brasileiros e do Distrito Federal, abrangendo um total de 6.218.617 sorologias (EIA), constataram resultados de uma distribuição heterogênea nas regiões e nas unidades da federação. A taxa média de soroprevalência variou entre 0,4/1000 em Florianópolis (SC) e 10/1000 em São Luiz (MA), caracterizando menor prevalência da infecção nas regiões metropolitanas do Sul, ao contrário das regiões Nordeste e Norte que apresentaram as maiores taxas de reatividade sorológica para HTLV-1/2 (CATALAN-SOARES *et al.*, 2005).

Estudo populacional abrangente realizado em Salvador-BA, através de pesquisa sorológica de anticorpos anti-HTLV-1/2 (EIA), com 1385 indivíduos aleatoriamente selecionados em 30 áreas sentinelas da capital baiana, revelou uma prevalência global foi 1,76 % (23/1385). As taxas de infecção foram de 1,2 % no sexo masculino e 2,0 % para o feminino. Prevalência específica demonstrou uma crescente tendência linear com a idade e não houve casos da infecção em menores de 13 anos (DOURADO *et al.*, 2003).

Segundo o guia de manejo clínico do ministério da saúde do Brasil (2013) um estudo utilizando metodologia única de coleta, transporte e testes de 5.842 amostras para o HTLV-1/2 detectou uma prevalência média brasileira de 0,41% com a seguinte soropositividade nas capitais: Manaus, 0,08%; Recife, 0,33%; Salvador, 1,35%; Rio de Janeiro, 0,33%; e Florianópolis 0,08% (BRASIL/MS, 2013).

O Pará tem sido posicionado entre os três primeiros estados de maior prevalência da infecção por HTLV nos relatos sobre a ocorrência do vírus no Brasil. Artigo de revisão, publicado em 2002 por um grupo de estudos da Fundação Hemominas, estima que o Brasil possua o maior número absoluto de indivíduos infectados no mundo, com cerca de 2,5 milhões, colocando estado do Pará como o segundo de maior prevalência com 1,6 % (CARNEIRO-PROIETTI, *et al.*, 2002). Em pesquisa realizada pelo mesmo grupo, sobre a prevalência em doadores de sangue de todo o país, o Pará foi posicionado em terceiro lugar com prevalência de 0,91 % (CATALAN-SOARES, *et al.*, 2005).

#### **2.4.2 - Prevalência em grupos específicos**

Estudos restritos a partir de 2005 apresentam uma realidade contemporânea de investigações em grupos populacionais específicos, assim como o objetivado neste trabalho.

Os últimos resultados de investigações nacionais em grupo específico de gestantes testadas no pré-natal em várias regiões brasileiras foram: Mello *et al.*, 2014 em Salvador 1,05 % (29/2.766); Monteiro *et al.*, 2014 no Rio de Janeiro 0,66 % (8/1.204); Souza *et al.*, 2012 no estado do Maranhão 0,30 % (7/2044) e Sequeira *et al.*, 2012 no estado do Pará 0,30 % (43/13.382), que totalizados indicariam uma soroprevalência de 0,45 % (87/19396) nas gestantes do Brasil. Fora do país, foram encontradas baixa prevalência no Japão por

Yamada et al., 2014 em Hokkaido 0,10 % (34/39.392) e elevada em gestantes da África por Opaleye et al., 2016 no Sudoeste da Nigéria 24,2 % (44/182).

As prevalências mais recentes de HTLV em doadores de sangue no Brasil foram descritas por Pinto et al., 2016 em cidades de São Paulo, 0,07 % (65/88.330) e Viana et al., 2014 no estado do Maranhão, 0,15 % (561/365.564). Os últimos resultados internacionais foram descritos por San Martin et al., 2016 em cidades do Chile 0,16 % (706/695.016); Maghsudiu et al., 2015 em Sabzevar-Irã 0,14 % (50/35.067) e Niazi et al., 2015 na região Norte do Paquistão 0,19 % (4/2.100).

Os relatos mais recentes da infecção em “sex workers” (prostitutas) foram realizados por Berini et al. em 2007, na Argentina de 2,0 % (10/613) e por Forbi et al., 2007, no oeste da Nigéria 22,90% (10/613).

Em estudos sobre homens que fazem sexo com homens foram relatadas prevalências de transmissão do HTLV por Presetyo et al., 2014 em Surakarta/Indonésia 0,7 % (1/143); La Rosa et al., 2009 no Peru 2,9 % (76/2655); Berini et al., 2007 na Argentina 2,0% (10/613) e Zunt et al., 2006 em homossexuais indígenas 1,3 % (35/2703), sendo a última prevalência exclusiva de HTLV-2.

Alguns estudos de soroprevalência têm sido realizados em grupos específicos na região metropolitana de Belém. Pesquisa com duração de seis anos (1996 a 2001) identificou uma soroprevalência de 7,9 % (15/190), para anticorpos anti-HTLV-1/2, em pacientes com quadro de doença neurológica crônica progressiva (MACÊDO et al., 2004). No estudo de familiares a partir de 85 portadores do vírus acompanhados em ambulatório de referência, a soroprevalência foi de 28 % nos indivíduos comunicantes concentrados em 40 % das 85 famílias, comprovando a agregação familiar da infecção por HTLV-1 na região metropolitana de Belém (DA COSTA et al., 2013).

A caracterização molecular do HTLV em 79 doadores soropositivos de Belém do Pará, todos os exemplares isolados de HTLV-1 agruparam-se com o subtipo Cosmopolita e as amostras de HTLV-2 analisadas agruparam-se com outras cepas descritas como HTLV-2c. Entre as amostras de HTLV-2 foi evidenciado pela primeira vez, na Amazônia Brasileira, um perfil molecular de infecção característico do subtipo HTLV-2b,

desconhecendo-se qual foi a rota de entrada deste subtipo em Belém (SANTOS *et al.*, 2009).

## 2.5 - Transmissão

### 2.5.1 - Transmissão célula a célula

O contato celular é necessário para a transmissão eficiente do HTLV-1 entre células e entre os indivíduos. Diferente do vírus da imunodeficiência humana (HIV) existe poucas partículas do HTLV livre no plasma, de modo que a mensuração da carga viral na infecção pelo HTLV é a chamada carga proviral representada pela a proporção de células infectadas que carregam um provírus (CARNEIRO-PROIETTI *et al.*, 2015). No entanto, RNA livre pode ser detectado em amostras de plasma de indivíduos infectados por HTLV-1 independentemente do seu estado clínico (CABRAL, *et al.*, 2011).

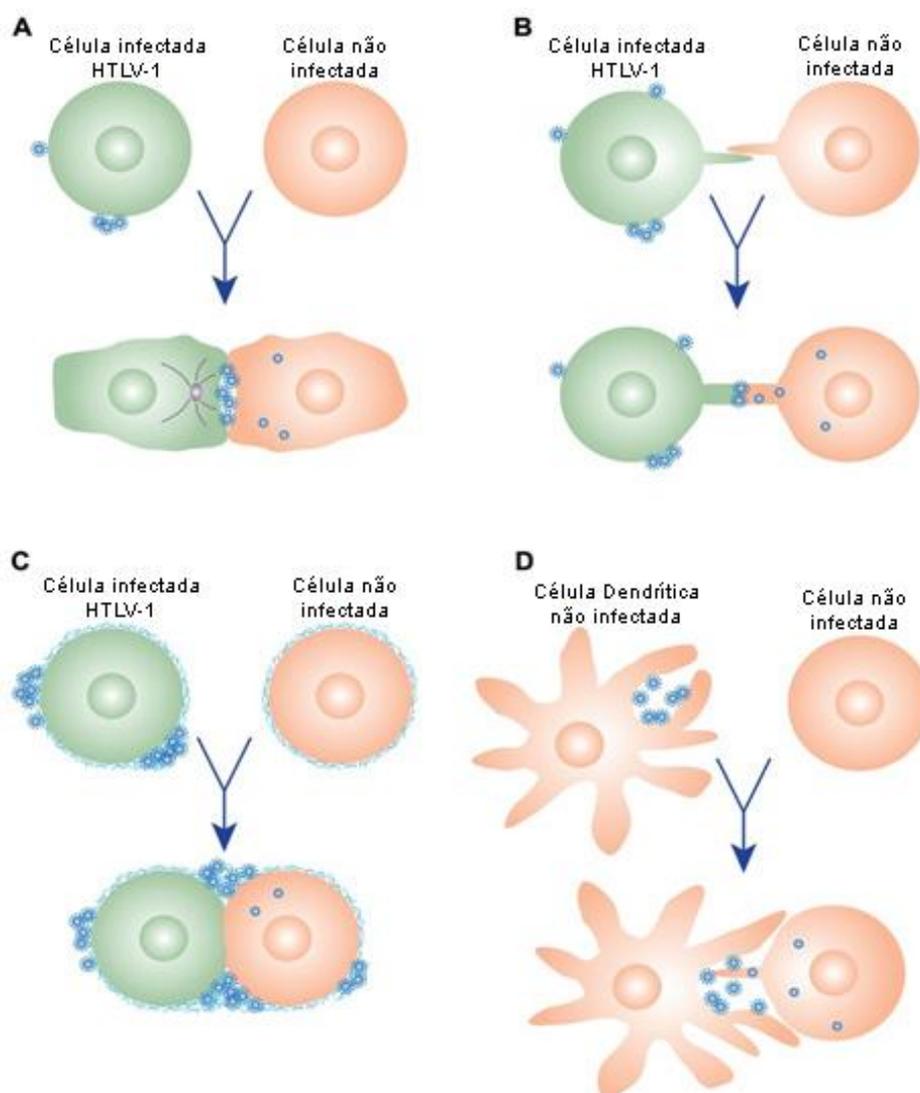
O HTLV é transmitido célula a célula utilizando uma “sinapse virológica” induzida onde existe um acentuado acúmulo de “*Glucose transporter 1*” (GLUT-1) que favorece a fusão viral (MANEL *et. al.*, 2005). O contato celular induz rapidamente a polarização do citoesqueleto da célula infectada para a junção celular, ocorrendo o acúmulo de proteínas do core, de glicoproteínas do envelope e do genoma viral na junção celular. Este processo de transporte intracelular envolve o citoesqueleto e o deslocamento do Centro Organizador de Microtúbulos (MTOC) para a junção celular (MATSUOKA, 2007).

Os linfócitos infectados pelo HTLV-1 transitoriamente armazenam partículas virais aderidas em montagens extracelulares, ricas em carboidratos, ligadas à superfície da célula por matriz extracelular induzida pelos componentes do vírus, incluindo colagénio, agrin e proteínas ligantes celulares, tais como tetherin e galectina-3. Esses conjuntos de partículas extracelulares do HTLV-1 aderem rapidamente ao entrar em contacto com células alvo e permitem a propagação da infecção, assemelhando-se aos biofilmes bacterianos. As estruturas do biofilme representam uma das principais vias de transmissão viral célula a célula. A remoção dessa camada com as partículas reduz significativamente a habilidade do HTLV-1 em se transmitir das células infectadas para células alvo (CORREIA *et al.*, 2010).

Imagens ultra-estruturais tridimensionais da sinapse virológica trouxeram à luz recentes avanços sobre as possíveis rotas de propagação do HTLV-1. O HTLV-1 depende, quase que exclusivamente, da transmissão célula a célula para se espalhar, tanto dentro do hospedeiro como entre eles. Apenas as células dendríticas (DCs) podem ser eficientemente infectadas por HTLV-1 livre de células. Essa via pode ser importante na aquisição inicial da infecção. No entanto, as DCs podem infectar células T apenas pelo contato celular (NEJMEDDINE & BANGHAM, 2010).

Segundo Van Prooyen *et al.*, 2010, a proteína p8 induz a formação de condutas celulares que aumentam a transmissão do vírus entre as células, levando ao aumento da carga proviral. O HTLV-1 passaria através desses condutas, conforme evidências da presença de partículas virais maduras nos sítios de contato entre dois condutas ou entre um conduta e a superfície da célula-T alvo.

Pique & Jones (2012) admitiram que a expressão de proteínas virais e replicação do genoma nas células infectadas permitem a disseminação do HTLV para outras células através diferentes modelos de transmissão célula a célula: (A) Viral Sinapse (VS): Quando células infectadas de HTLV-1 fazem contato com células alvo, não infectadas, havendo interações de proteínas entre as duas células que se ligam formando a VS e o processo de transporte intracelular envolve o citoesqueleto e o deslocamento do Centro Organizador de Microtúbulos (MTOC) para a junção celular; (B) Condutas celulares: Seriam extensões temporárias de membrana que poderiam transferir o vírus da célula infectada para a não infectada, como uma variante da VS; (C) Reuniões extracelulares: Ligadas a superfície do HTLV-1 essas adesivos de partículas virais durante o contato celular podem ser transferidos para a célula alvo que será subsequentemente infectada e (D) Trans-infecção via células dendríticas (DCs): Células dendríticas capturariam partículas de HTLV-1 livre de células e transfeririam por contato celular para células não infectadas (Figura 3).



**Figura 3** – Supostas teorias de propagação célula-a-célula do HTLV-1

Fonte: PIQUE & JONES, 2012

Se antes era reconhecida a baixa eficiência do HTLV-1 produzir infecção pela escassez de virions livre de células, em comparação com outras retrovíroses que tem a capacidade de se espalhar produzindo partículas virais livres de células de forma difusa em fluidos extracelulares, conhecimentos adquiridos nos últimos 10 anos questionam alterações sobre como o vírus é transmitido entre células, requisitando futuros estudos para investigar a transmissão e persistência do vírus nos indivíduos (PIQUE & JONES, 2012).

O HTLV-1 é capaz de infectar vários tipos de células, mas o DNA viral é encontrado “in vivo” principalmente em linfócitos T que são tidos como alvos da infecção. No entanto, durante a primoinfecção, a entrada do vírus pode primariamente encontrar as

células dendríticas (DCs) que são células do sistema imunológico do hospedeiro responsáveis pela resposta antiviral. Partículas de HTLV-1 purificadas livres de células podem infectar as DCs “in vitro”, enquanto que a infecção de células-T é restrita a transmissão célula-a-célula. Estudo sobre a difusão viral, comparando as susceptibilidades dos dois tipos celulares, concluiu que as DCs são mais susceptíveis à infecção por HTLV-1 do que os linfócitos autólogos “in vitro” e são capazes de transmitir de forma eficiente o vírus aos linfócitos. Os resultados sugerem que as DCs podem representar um verdadeiro reservatório viral, tal como o primeiro tipo de célula a ser infectadas “in vivo” (ALAIS, et al., 2015).

### **2.5.2 - Transmissão entre pessoas**

Os fluxos de transmissibilidade entre pessoas são semelhantes para HTLV-1 e HTLV-2, ocorrem no sentido vertical principalmente através da amamentação natural. No sentido horizontal a mais importante via é a sexual, mais eficaz do homem para a mulher que da mulher para o homem, podendo ocorrer também pelo contato sexual entre homens e através de contaminação com sangue infectado, seja por transfusão ou pelo compartilhamento de seringas e agulhas (CATALAN-SOARES *et al.* 2004).

#### **Transmissão vertical**

A transmissão vertical ou de mãe para filho pode ocorrer por exposição perinatal, mas acontece principalmente através da amamentação, sendo um evento raro a transmissão intrauterina. O tempo de amamentação é diretamente proporcional à possibilidade de ocorrer transmissão do HTLV por esta via (GOTUZZO *et al.*, 2000; CATALAN-SOARES *et al.* 2001).

Investigações sobre determinantes da infecção pela via vertical do HTLV-1 tem levado em conta fatores imunogenéticos dos hospedeiros, duração da amamentação e componentes do leite (PERCHER *et al.*, 2016). Estudo realizado com 120 mães peruanas infectadas pelo HTLV-1 e seus lactentes, detectou a infecção em 13,9 % dos amamentados por menos de seis meses e 30,6 % em amamentados por mais de seis meses (GOTUZZO *et al.*, 2000). Na Colômbia, haviam sido observadas taxas similares de transmissão vertical (ARANGO *et al.*, 1998).

A transmissão do HTLV-1 da mãe para o filho através do aleitamento materno tem como fator de risco a elevada carga proviral da mãe, assim como altos títulos de anticorpos anti-HTLV-1 (URETA-VIDAL *et al.*, 1999). Estudo avaliando essa transmissão vem mostrando que as meninas são mais frequentemente infectadas que os meninos, desconhecendo-se a razão para tal tendência (CARNEIRO-PROIETTI, 2006).

A pasteurização elimina a infectividade do leite materno representando uma efetiva prevenção de transmissão da mãe para a criança (ANDO *et al.*, 2004). O HTLV-1 é primariamente transmitido de modo vertical da mãe para o filho e a distribuição em agrupamentos geográficos do vírus resulta da predominância desse tipo de transmissão. A pasteurização e redução de duração da amamentação são dois métodos alternativos para reduzir a transmissão do HTLV-1 pelo leite materno: (MORIUCHI *et al.*, 2013).

A ATLL está associada com infecção vertical, principalmente através da amamentação natural, assim, a prevenção da transmissão vertical poderia resultar em diminuição significativa de doenças graves associadas ao HTLV-1 (WILKS *et al.*, 1996).

Muito importantes foram as evidências encontradas em regiões hiperendêmicas do Japão, onde gestantes soropositivas se abstiveram de amamentar e, em consequência, ocorreu um significativo decréscimo do número de novas infecções entre seus filhos (KASHIWAGI, *et al.*, 2004). Uma redução acentuada da transmissão vertical do HTLV-1, pela completa troca da amamentação por mamadeira, de 20,3% para 2,5%, e um risco ainda significativo da amamentação em curto prazo (<6 meses) do que apenas pela mamadeira (7,4% vs 2,5% ,  $p < 0,001$ ), foram resultantes de um programa de prevenção de ATLL em Nagasaki iniciado em 1987, baseado na abstinência de amamentar por parte das mães portadoras do HTLV-1 (HINO, 2011).

A estratégia japonesa para prevenir a transmissão vertical consta de triagem sorológica em todas as gestantes e confirmação dos casos positivos com *Western-Blot* ou por biologia molecular. A gestante recebe informações detalhadas sobre o HTLV-1, transmissão de mãe para filho e alternativas alimentares para o seu filho. Exceto para as que dão a luz crianças de alto risco, são aconselhadas a realizar alimentação artificial, leite materno pasteurizado ou amamentação natural por no máximo três meses. Para aquelas que escolherem as duas últimas opções, recomendam-se testes de anticorpos até os três anos de idade (MORIUCHI *et al.*, 2013).

Ao avaliar as perspectivas da adoção desse tipo de prevenção em outros países endêmicos, Moriuchi *et al.*, 2013 consideraram que o HTLV-1 causa ATLL ou HAM/TSP em uma minoria de portadores, após um longo período de incubação, e com a suspensão da amamentação seria significativamente reduzida a transmissão vertical do vírus, porém poderia aumentar a mortalidade infantil nos países em desenvolvimento, não ficando claro o risco-benefício dessa atitude.

No Brasil, a amamentação é uma prática comum, incentivada por organismos governamentais, podendo representar uma importante via de transmissão do vírus. Sabe-se que 0,7 a 0,9 % das gestantes de classe socioeconômica baixa, na cidade de Salvador, no estado da Bahia, são portadoras de HTLV (BITTENCOURT, 1998).

### **Transmissão sexual**

O HTLV-1 tem sido detectado no sêmem e nas secreções cervicais de pessoas infectadas. A relação sexual é reconhecidamente uma importante via de transmissão do vírus (GOTUZZO *et al.*, 2000; MORIUCHI & HIROYUCHI, 2004). Estudos populacionais no Japão sugerem que a transmissão sexual do homem para a mulher é bem mais eficiente que no sentido inverso. Após dez anos de observação, 60 % das mulheres foram infectadas quando os casos índices eram homens. Em contrapartida, apenas de 0,1% a 1,0 % dos homens foram infectados quando os casos índices eram mulheres (KAJIYAMA *et al.*, 1986; GOTUZZO *et al.*, 2000).

A carga viral do transmissor e o tempo de relação são diretamente proporcionais a ocorrência da transmissão (KAPLAN *et al.*, 1996). Um estudo de coorte com 85 portadores de HTLV e seus cônjuges estáveis (> 6 meses) avaliados bianualmente por 10 anos, concluiu que a soroconversão da transmissão sexual do HTLV-1 foi similar a do HTLV-2, e que a transmissão da mulher para o homem pode ser mais importante do que se pensava anteriormente. A carga proviral pode ser baixa para infectar o parceiro, porque é necessária uma pequena e persistente dose para promover a infecção (ROUCOUX *et al.*, 2005).

Em estudo da transmissão dentro das famílias de portadores do HTLV, na região metropolitana de Belo Horizonte (MG) concluiu que a via sexual foi a mais significativa para a transmissão, principalmente no sentido do homem para mulher (48,8 %), contra apenas 7 % no sentido mulher a homem (CATALAN-SOARES *et al.*, 2004).

Estudo argentino identificou soroprevalência de 2,0 % (10/613) em prostitutas e 0,4 % (3/282) entre homens que fazem sexo com homens (BERINI *et al.*, 2007). Investigação ampla com testagem sorológica de 2.665 homens que fazem sexo com homens, pelo grupo de trabalho peruano de vigilância ao HIV, constatou uma soroprevalência de 1,8 % e 1,1 % para HTLV-1 e HTLV-2 respectivamente e 0,2 % de coinfectados pelos dois vírus. No total de 12 % HIV positivos 7,3 % tinham a coinfeção com HTLV. Foram considerados variados fatores de risco para se adquirir infecção: lesões das mucosas genitais e anorretais, de sífilis e herpes genital (LA ROSA *et al.* 2009).

Evidências clínicas e epidemiológicas sugerem a transmissão sexual do HTLV-1 é a principal via que leva ao desenvolvimento de HAM/TSP. Essa teoria é apoiada pela predominância da doença no sexo feminino (MALONEY *et al.*, 1998) e pela atividade sexual iniciada mais cedo nos pacientes com HAM/TSP quando comparados com portadores assintomáticos (KRAMER *et al.*, 1995).

Paiva & Casseb (2014), considerando recentes descobertas de que partículas livres no plasma revelariam um novo modo de replicação do HTLV, questionaram como esse novo conhecimento se ajustaria a concepção das rotas de transmissão do vírus, particularmente na sexual, em razão das taxas significativamente mais altas do homem para mulher que da mulher para o homem.

### **Transmissão parenteral**

O HTLV pode ser transmitido horizontalmente por via parenteral com eficácia menor que a do HIV em transfusões de sangue total. O vírus da AIDS infecta 99 % dos destinatários e o HTLV entre 60 a 70 %. Transfusões de plasma fresco e crioprecipitados não são associadas com a transmissão do HTLV. A transmissão por transfusão sanguínea hoje está reduzida pela triagem sorológica realizada nos hemocentros e a eficácia da transmissão diminuiu quando o sangue foi mantido armazenado por mais de uma semana (GOTUZZO *et al.*, 2000).

Resultados de um programa de *lookback* (retrospectivo) com testes de laboratório de 133 transfundidos com sangue soropositivos para HTLV-1/2, em 28 bancos de sangue da Cruz Vermelha Americana, a taxa de transmissão foi de 12,8 % (17/133). Em concentrados globulares a eficácia da transmissão foi de 80 % (SULLIVAN *et al.*, 1991).

A triagem preventiva do HTLV-1, por detecção de anticorpos em doadores de sangue, é uma intervenção eficaz nos países endêmicos e tem sido adotada mesmo naqueles de alta renda e baixa prevalência motivando debates sobre o custo-benefício dessa estratégia. A utilização de filtros de leucorredução é supostamente um possível método para reduzir a transmissão do HTLV-1 pela remoção de linfócitos infectados, mas faltam dados laboratoriais reais sobre a eficácia (MORANO *et al.*, 2015; MURPHY, 2016)

A reutilização de equipamentos injetáveis, que é comum no compartilhamento por usuários de drogas, tem sido observada como importante rota de transmissão do HIV em países desenvolvidos e na América Latina. O HTLV-2 é considerado mais prevalente entre usuários de drogas destes países que o HTLV-1 (GOTUZZO *et al.*, 2000). Na América do Norte, Europa e Sudoeste Asiático, assim como na população Ameríndia existe uma importante proporção de usuários de drogas injetáveis (UDIs) soropositivos para HTLV-2 (LOWIS *et al.*, 2002). Na Europa oriental, entre 345 UDIs testados não se encontrou portadores de HTLV-1 e apenas um caso de HTLV-2 (0,3 %), concluindo-se que essa infecção é rara na região (JÖGEDA *et al.*, 2016).

Em São Paulo altas prevalências de coinfeção HIV/HTLV eram achadas em UDIs no passado. A soroprevalência de HTLV-1/2 entre os infectados por HIV vem se reduzindo pela ação de distribuição de seringas descartáveis para UDIs (CATERINO DE ARAUJO *et al.*, 2015).

A aquisição do HTLV-1 por via sanguínea pode estar associada ao desenvolvimento de HAM/TSP mais precocemente, algumas vezes após um período de incubação de alguns meses, considerado muito curto (OSAME *et al.*, 1986; GOUT *et al.*, 1990).

## **2.6 – Doenças associadas ao HTLV**

A via de infecção primária, assim como a carga do inóculo inicial, pode ditar o curso da patogênese da doença associada ao HTLV-1. A exposição mucosa tem sido mais associada a doenças linfoproliferativas como a ATLL, enquanto que a infecção primária pelo sangue periférico está mais relacionada com danos neurológicos como a HAM/TSP (OSAME *et al.*, 1990; KANNAGI *et al.*, 2000). Diversos fatores são envolvidos na patogênese e progressão de doenças provocadas pelo HTLV-1, como a resposta imune

relacionada com a via de infecção, a constituição genética do hospedeiro e fatores inerentes ao próprio vírus (BAMARK *et al.*, 2003).

Fatores virais como a proteína Tax-1 da região PX aceleram a transcrição do HTLV-1, presumivelmente em associação com fatores celulares. Por outro lado, Tax-1 é um alvo importante entre os antígenos virais por células-T citotóxicas do hospedeiro, sendo a expressão de Tax-1 em última instância uma desvantagem para HTLV-1. A diminuição da expressão de Tax-1 pode funcionar como fator repressor ao crescimento HTLV-1. No entanto, a Tax-1 contribui para a sobrevivência celular por meio da alta regulação de moléculas envolvidas no metabolismo mitocondrial, indução de vários fatores de crescimento e de moléculas antiapoptóticas nas células em repouso. A Transcrição do gene da proteína p21 foi significativamente regulada para cima por Tax-1, nas células em repouso e nas em crescimento. A molécula de p21 tem sido relatada como contribuinte da sobrevivência ou da morte celular em resistência a resposta a estímulos extracelulares. Isto pode ser uma estratégia empregada pelo HTLV-1 para auxiliar sua maior sobrevivência, o que redundaria na infecção latente. Após uma latência de longa duração, as células-T infectadas de HTLV-1 em crescimento aumentam a produção de mediadores químicos incluindo citocinas e/ou podem passar por alterações genéticas e epigenéticas, em parte através da expressão Tax-1, levando a HAM/TSP ou ATLL. Em última análise, a proteína Tax-1 dirige fenômenos paradoxais importantes para a latência persistente ou para a patogênese da infecção pelo HTLV-1 (KANNAGI *et al.*, 1993; KAWATA *et al.*, 2003; MIZUGUCHI, *et al.*, 2016).

### **2.6.1 – Leucemia /Linfoma de células T do Adulto**

ATLL é uma doença leucêmica maligna agressiva que ocorre pela expansão clonal de células T CD4+ maduras do hospedeiro, e não pela replicação do vírus, em 1 a 5 % dos infectados pelo HTLV-1, com predomínio no sexo feminino e mais frequente entre os 40 e 60 anos de idade, sugerindo um longo período de latência depois da infecção neonatal (BAZARBACHI & HERMINI, 2001; YASUNAGA & MATSUOKA, 2006; MATSUOKA & JEANG, 2011). Também é caracterizada por células anormais pleomórficas com núcleos hipersegmentados, alguns com formato de flor caracterizando as chamadas *flower cells* (YASUNAGA & MATSUOKA, 2006).

Publicação do ministério da saúde brasileiro aponta indícios clínicos iniciais de quando se deve suspeitar de um processo oncohematológico que poderia levar a ATLL e estabelece um critério de definição baseado nos seguintes achados: Lesões de pele persistentes; linfadenopatia e alargamento de mediastino; aparecimento de hepatoesplenomegalia; artropatia persistente; linfocitose persistente (mesmo com leucometria normal); presença de linfócitos com morfologia atípica, incluindo *flower cells*, células linfocitárias com núcleos polilobulados, características dessa neoplasia; eosinofilia com leucocitose; Infiltração pulmonar intersticial; hipercalcemia sem uma etiologia evidente; elevação das dosagens bioquímicas de alfa-2 microglobulina, desidrogenase láctica (DHL), alteração de perfil imunofenotípico de linfócitos T circulantes (aumento de células CD4+/CD25+ e diminuição de CD8+/CD56+) e estromboloidíase refratária a tratamento habitual (BRASIL/MS, 2013). .

A classificação estabelecida por Shimoyama (1991), descrita abaixo, distingue quatro modalidades clínicas baseadas na extensão da doença, tempo de evolução, alterações linfocitárias e bioquímicas tem sido utilizada como referência.

#### *Forma latente*

Forma mais benigna, com ausência de linfadenopatia, ascite (ou derrames cavitários) e sem envolvimento do fígado, baço, sistema nervoso central (SNC), gastrointestinal e ossos. Presença de 5% ou mais de linfócitos T anormais no sangue periférico e linfócitos normais em nível menor que 4000/ml. Ausência de hipercalcemia (nível de cálcio inferior a 2,74 mmol/L) e com lactato de desidrogenase (DHL) no máximo até 1,5 vezes do limite superior normal.

No caso de menos de 5% de anormalidade dos linfócitos-T no sangue periférico, deve existir pelo menos a comprovação histológica de infiltração na pele ou lesões pulmonares devem estar presentes.

#### *Forma crônica*

Linfadenopatia e envolvimento de fígado, baço, pele e pulmão podem estar presentes. Ausência de ascite, derrame pleural ou comprometimento do SNC, ossos e trato gastrointestinal. Presença de linfocitose absoluta (4000/ml ou superior) com linfócitos T

acima de 3500/ml e mais de 5% de linfócitos T anormais no sangue periférico da maioria dos casos. Ausência de hipercalcemia e DHL com valor de até duas vezes o limite superior normal.

#### *Forma de linfomatosa*

Classificada como linfoma não Hodgkin, sua comprovação é realizada por histopatologia de linfonodos, apresentando ou não lesões extra nodais. Ausência de linfocitose e os linfócitos T anormais são inferiores a 1 %.

#### *Forma aguda*

Forma leucêmica mais comum e mais agressiva da doença, caracterizada por infiltração de linfonodos, vísceras e pele por células malignas, assim como pela manifestação de lesões tumorais. Linfócitos circulantes anormais e células em forma de flor (*Flower cell*) geralmente são observados. Hipercalcemia, elevação de DHL e lesões líticas dos ossos são comuns.

Shimoyama (1991) observou 818 pacientes com ATLL, 448 femininos e 370 masculinos, com idade média de 57 anos. O tempo médio de sobrevivência para as três formas mais graves foi de 13,3 meses a partir do diagnóstico, sendo 6,2 meses para a forma aguda, 10,2 meses para a forma linfomatosa e 24,3 meses para a forma crônica. Para a forma latente ou *smoldering*, 62,8 % dos pacientes ainda sobreviviam após quatro anos do início do estudo (SHIMOYAMA, 1991).

Limitações diagnósticas para diferenciar de outras doenças em países menos desenvolvidos sugerem uma ocorrência subestimada de ATLL no mundo. Avalia-se uma incidência inferior a 5 % nas áreas endêmicas de HTLV-1 (GONÇALVES, *et al.*, 2010).

Segundo Castillo e Brady (2012) a agressividade maligna das doenças linfoproliferativas provocadas pelo HTLV-1 pode ser ditada por diferenças biológicas, genéticas e moleculares entre o vírus e seus hospedeiros. Os autores propuseram um índice de prognóstico (ATLL-PI) para estabelecer uma classificação incluindo baixo, médio e alto risco levando em conta o tempo médio de sobrevivência (CASTILLO & BRADY, 2012).

Determinados alelos de HLA são relacionados a um aumento do risco de ATLL (BARMARK *et al.*, 2002). Indivíduos que possuem moléculas de MHC da classe I que predis põe a ATLL (HLA-A\*26, HLA-B\*4002, HLA-B\*4006 e HLA-B\*4801) têm incapacidade no reconhecimento de 59 diferentes peptídeos *Tax* do HTLV-1, não estando habilitados a gerar uma eficiente população de linfócitos T citotóxicos (CTLs). Essa ausência dos CTLs *Tax* específicos resulta em acentuada diminuição da morte de células T infectadas, ocasionando suas sobrevivências e eventuais transformações (YASHIKI *et al.*, 2001).

Desde a descoberta do HTLV-1, tem havido avanços significativos para a compreensão sobre a imunologia e oncogênese relacionadas à infecção pelo vírus. No entanto, o mecanismo preciso da oncogênese ainda não foi determinado. Intensas pesquisas sobre o gene *antisense* HBZ renderam uma importante visão no processo da patogênese viral: O gene HBZ (*basic leucine zipper protein*) parece ser o único gene viral que está constantemente expresso em células infectadas por HTLV-1 e células da ATLL; Os dados são consistentes sobre o HBZ desempenhar um papel crítico na proliferação das células infectadas, bem como transformá-las em células da ATLL. Portanto, abordagem terapêutica direcionada contra HBZ representaria uma perspectiva promissora para o tratamento da ATLL, bem como para a HAM/TSP (MATSUOKA & GREEN, 2009).

Ensaio utilizando a quantificação absoluta de proteína HBZ e de um novo anticorpo plasmático baseado no método ELISA em amostras de infectados por HTLV-1 com quadros clínicos diferenciados, revelaram que o anticorpo plasmático anti-HBZ foi detectável em apenas 10,4% (5/48) dos portadores assintomáticos, 10,8% (13/120) dos pacientes com HAM/TSP, e 16,7% (7/42) dos pacientes ATLL. A proteína HBZ foi detectada em três de cinco pacientes com ATLL aguda, mas não foi detectada em doentes com HAM/TSP (0/10) ou em assintomáticos (0/4). Assim, uma resposta de anticorpos para HBZ não foi associada com a carga viral ou a expressão de HBZ (tanto o nível do gene mRNA como da proteína) ou ao estado clínico da infecção. Os resultados enfatizam uma baixa expressão de imunogenicidade ao HBZ nos naturais quadros infecciosos do HTLV-1. No entanto, existe uma possibilidade de que essa distinta baixa expressão da proteína HBZ em sangue periférico está associada com a sobrevivência de células infectadas e o desenvolvimento de ATLL (SHIOHAMA, *et al.*, 2016).

### 2.6.2 – Paraparesia Espástica Tropical / Mielopatia Associada ao HTLV-1

HAM/TSP é uma doença de evolução lenta e progressiva, cujos pacientes geralmente já apresentavam sintomas por anos antes do diagnóstico. Acomete três vezes mais o sexo feminino que o masculino, provavelmente como reflexo da maior proporção da infecção por HTLV na mulher (SPALTON, 1991).

Menos de 5% dos infectados pelo HTLV-1 desenvolvem a doença, que tem como substrato anatômico alterações longitudinais da medula espinhal por um processo inflamatório com dano neuronal gradual. Análise imunohistológica da medula espinhal revelou a existência de linfócitos-T CD4+ infectados e linfócitos-T CD8+ citotóxicos ativados específicos para HTLV-1, o que sugere que eles desempenham um papel importante na patogênese da doença. O aumento da carga proviral é um forte prognóstico para um infectado desenvolver HAM/TSP (OSAME, 2003).

Um estudo de meta-análise sobre 34 artigos publicados em 15 diferentes países, apresentando descrições clínicas relativas a 3008 portadores de HAM/TSP, relatado por Castro-Costa *et al.* (2006), define sumariamente a caracterização típica da HAM/TSP como: “Sorologia positiva para HTLV-1 e um quadro clínico insidioso crônico de Paraparesia Espástica não remitente, em paciente adulto, com sinais piramidais nos membros inferiores, associados com perturbações esfínterianas e alterações sensoriais leves”.

Artigo de revisão realizada por *experts* (especialistas) da OMS foi publicado em 1990 estabelecendo critérios de diagnóstico clínico e laboratorial para a HAM/TSP (OSAME, 1990), com uma descrição bem mais detalhada exposta a seguir:

Um quadro clínico clássico de paraparesia espástica crônica nem sempre é observado na primeira consulta do paciente. Um único sinal ou sintoma físico pode ser uma evidência inicial. A doença é esporádica e ocorre principalmente em adultos, com predomínio no gênero feminino. Algumas vezes a HAM/TSP apresenta uma característica familiar e excepcionalmente é observada na infância.

A instalação da doença é geralmente insidiosa, mas pode ser súbita. Apresenta evolução crônica da espasticidade, progride lentamente, mas em alguns casos permanece

estável após o aparecimento. Uma queixa frequente é a fraqueza dos membros inferiores, a maioria das vezes mais acentuada em localização proximal. Os distúrbios esfinterianos que comprometem a função urinária podem ser precoces, mas a obstipação intestinal é geralmente tardia. Nos homens são comuns as queixas de impotência sexual, algumas vezes precoce, e a diminuição da libido.

Sensações de dormência, formigamento, zumbido, ardência, pontadas (“agulhadas”) e outras parestesias, são mais presentes que sinais físicos objetivos. A dor lombar com irradiação para os membros inferiores ocorre com frequência.

Sinais objetivos, como o sentido da vibração, estão prejudicados, mas a propriocepção é geralmente preservada. Estão presentes a hiperreflexia dos membros inferiores, clonus e o sinal de Babinski. Nos membros superiores a paresia espástica geralmente está ausente, mas a hiperreflexia e os sinais de Hoffman e Tromner são frequentemente positivos; o reflexo mandibular está exaltado em alguns pacientes.

Sinal de comprometimento cerebelar, surdez, atrofia óptica, nistagmo e tremores estão ausentes ou são raros. Também são raros: as convulsões, distúrbios cognitivos e demência.

Outras manifestações neuromusculares que podem estar associados com a HAM/TSP são: atrofia muscular, fasciculações, polimiosite, neuropatia periférica, polirradiculoneuropatia, neuropatia craniana, meningite e encefalopatia sistêmica.

Algumas manifestações clínicas ou síndromes bem definidas, não neurológicas, podem acompanhar um quadro da HAM/TSP, tais como: alveolite pulmonar, uveíte, síndrome de Sjögren, artropatia, vasculite, ictiose, crioglobulinemia, gamopatia monoclonal (GMSI) e excepcionalmente a ATLL.

O diagnóstico é firmado pela presença de antígenos ou anticorpos de HTLV-1 no sangue periférico ou líquido cefalorraquidiano (LCR), o qual pode apresentar leve pleocitose linfocítica e aumento leve ou moderado de proteínas. Linfócitos lobulados podem estar presentes tanto no sangue como no LCR. Em associação com a clínica do paciente, o isolamento do HTLV-1 no sangue ou LCR é o principal exame laboratorial

para fechar o diagnóstico de HAM/TSP (OSAME, 1990; ARAÚJO & SILVA, 2006; CASTRO-COSTA *et al.*, 2006).

Os portadores de HTLV assintomáticos ou pouco sintomáticos constituem o grupo problema de real desafio diagnóstico, portanto, todas as queixas dos pacientes devem ser valorizadas no sentido de aprofundar a investigação. Por outro lado, pelo fato da doença se manifestar a partir da quarta década de vida, outras doenças degenerativas dificultam o diagnóstico da HAM/TSP por apresentarem sinais e sintomas semelhantes, exigindo o estabelecimento de um bom diagnóstico diferencial (RIBAS & MELO, 2002).

Saito *et al.* (2009) quantificaram os níveis de expressão de mRNA HBZ e da Tax-1 no sangue periférico de 56 pacientes com HAM/TSP. A carga do gene mRNA HBZ, mas não da Tax-1, foi positivamente correlacionada com a severidade da doença e com concentração neopterinina no LCR desses pacientes. Além disso, a expressão do mRNA HBZ nas células infectadas por HTLV-1 diminuiu após um tratamento bem-sucedido para HAM/TSP com imunomoduladores. Estes resultados sugerem que a expressão do HBZ “*in vivo*” desempenha um papel na patogênese da HAM/TSP (SAITO *et al.*, 2009).

Izumo (2010) considerou a HAM/TSP como uma entidade clinico-patológica bem definida, na qual a infecção pelo vírus e as respostas imunitárias do hospedeiro estão envolvidos na patogênese. Baseado em uma série de estudos sugere serem as células-T citotóxicas mediadoras de processos inflamatórios crônicos que, em última análise, visam destruir células-T infectadas pelo HTLV-1, sendo este o principal mecanismo patogênico da mielopatia. Anatomicamente, determinadas condições hemodinâmicas podem contribuir para a localização de células-T infectadas e formação de lesões principalmente do meio para baixo do segmento torácico da medula espinhal (IZUMO, 2010).

Também considerando os avanços no conhecimento de processos moleculares, citológicos, virológicos e mecanismos imunopatológicos YAMANO *et al.*, (2012) descreveram que a invasão da medula espinhal por linfócitos-T infectados de HTLV-1 desencadeia uma forte resposta imunitária contra o vírus, com liberação de citocinas próinflamatórias ou quimiocinas que conduzem a uma inflamação linfocítica crônica, seguida por danos nos tecidos traduzidos em lesões medulares. Poucos progressos têm se obtido para um tratamento ideal da HAM/TSP, mas estudos sobre biomarcadores de

previsão evolutiva da doença e de alvos moleculares estão sendo realizados para estabelecer estratégias terapêuticas (YAMANO *et al.*, 2012).

Tem sido difícil reconhecer a fase subclínica ou esperar um início súbito de HAM/TSP após décadas de ausência de sintomas em 5 % dos portadores do HTLV-1. A concentração de neopterinina e a carga proviral no LCR são clinicamente aceitas como biomarcadores de classificação da doença, no entanto, eles não são exatamente específicos para HAM/TSP. Um novo modelo de diagnóstico pouco invasivo para detecção de HAM/TSP em fase precoce foi proposto por Ishihara *et al.* (2015). Através da caracterização quantitativa de todo um proteoma em LCRs identificaram 14 biomarcadores do estágio de gravidade da mielopatia. Dois deles, SPARC e VCAM1, foram confirmados como úteis para o diagnóstico de graus iniciais de gravidade da HAM/TSP. Um exame plasmático ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) rotineiro de SPARC, VCAM1 e carga viral, constituiriam biomarcadores que trariam grande contribuição para o diagnóstico precoce da HAM/TSP, levando a uma gestão adequada da doença antes de apresentar sintomas graves (ISHIHARA *et al.*, 2015).

Fatores genéticos do hospedeiro também influenciam na resposta imune e patogênese da HAM/TSP. Os alelos de HLA-A\*02 e HLA-Cw\*8 estão associados a um efeito protetor contra a HAM/TSP, ao contrário dos HLA-DRB1 \* 0101 e HLA-B \* 5401 são de alto risco para adoença. A comprovação inicial desses efeitos foram realizadas no Japão e posteriormente em outros países (JEFFERY *et al.*, 1999; ASSONE *et al.*, 2016). Estudo no Brasil confirmou que o HLA-A\*02 tem o efeito protetor por estar envolvido na redução da carga proviral (CATALAN-SOARES, *et al.*, 2009).

### **2.6.3 - Dermatite infecciosa associada ao HTLV-1 (DIH)**

Uma forma de eczema infantil extenso e infectado, de localização preferencial na face, couro cabeludo e pescoço, sem associação com atopia ou história familiar, foi descrita na Jamaica por Sweet (1966), sendo por ele denominada como dermatite infecciosa. Vinte e quatro anos depois, La Grange *et al.*, (1990) relataram a clara associação dessa entidade com a infecção por HTLV-1 e posteriormente estabeleceram critérios de diagnósticos baseados em características clínicas e laboratoriais.

Quadro 1 - Critérios de diagnóstico da dermatite infectiva associada ao HTLV-1

<b>Critérios maiores</b>	<b>Critérios menores</b>
1. Eczema do couro cabeludo, pavilhão auricular, pálpebras, pele paranasal, pescoço, axilas e/ou região inguinal.	1. <i>Rash</i> papular fino generalizado.
2. Coriza crônica, com formação de crostas nas narinas e ausência de rinite.	2. Cultura de material obtido na região anterior das narinas ou da pele de outros locais positiva para <i>Staphylococcus aureus</i> ou <i>Streptococcus</i> beta-hemolítico.
4. Dermatite crônica, rapidamente responsiva aos antibióticos; entretanto, há recidiva precoce após a interrupção do tratamento.	3. Anemia.
5. Início precoce na infância.	4. Elevação da velocidade de eritrossedimentação.
3. Sorologia positiva para o HTLV-1	5. Linfadenopatia generalizada com linfadenite dermatopática.
	6. Hiperimmunoglobulinemia (IgD e IgE).
	7. Elevação das contagens de células CD4+, CD8+ e da razão CD4/CD8
Obs.: É obrigatória a inclusão dos itens 1,2 e 5 dos critérios maiores e o envolvimento de pelo menos duas áreas para preenchimento do critério 1.	

Fonte: LA GRENADE et. al. 1998.

O diagnóstico diferencial da DIH na infância deve ser realizado principalmente com dermatite atópica e, quando a criança entra na puberdade, com a dermatite seborréica.

A DIH é a única dermatopatia especificamente associada com a infecção pelo HTLV-1, entretanto, diversos relatos acusam a presença de lesões dermatológicas em infectados pelo vírus especialmente em portadores de ATLL ou HAM/TSP, mas também em assintomáticos (BITTENCOURT & OLIVEIRA, 2001). Considerando que DIH e ATLL ocorrem através da transmissão vertical do HTLV-1, torna-se importante prevenir a transmissão por essa via (HLELA & BITTENCOURT, 2014).

Embora muitos autores tenham considerado DIH como sendo uma forma de dermatite da infância, Maragno *et al.* (2009) descreveram quatro casos que cumpriram os principais critérios de diagnóstico, considerando-os excepcionais por serem iniciados na idade adulta. Nos Estados Unidos, Lee *et al.* (2011) recomendaram manter a suspeita de infecção por HTLV-1 entre indivíduos provenientes de áreas endêmicas, reconhecendo as características clínicas e as implicações de prognóstico da DIH.

Baseado em classificações anteriores de Blank *et al.* (1995) e La Grenade (1998), Nobre *et al.*, (2005), classificaram as lesões dermatológicas em pacientes infectados por HTLV-1 em três grupos: a) Lesões diretamente provocadas pelo HTLV-1, subdivididas em neoplásica e não neoplásicas; b) Lesões indiretamente causadas pelo HTLV-1, que são as provocadas por imunossupressão, produção de citocinas, alterações neurológicas e outros mecanismos indiretos; c) Lesões inespecíficas.

Nos casos ATLL podem ser identificados vários tipos de lesões cutâneas: máculas, pápulas, placas, nódulos, eritrodermias, tumorações, dermatofitose e escabiose, que predominam na forma subaguda da doença e podem ser difusas ou localizadas, existindo também uma forma cutânea isolada da ATLL. Diante de um portador de HTLV-1, deve-se levar em conta que dermatopatias podem ser pródromos da ATLL.

A escabiose crostosa é tida como um preditor da infecção pelo HTLV-1. Também conhecida como sarna crostosa ou sarna norueguesa é uma infestação cutânea maciça por *Sarcoptes scabiei* que costuma se apresentar em imunodeprimidos, como nos portadores de HIV. Foi estimada uma associação em 30 a 70 % dos portadores de sarna norueguesa com infecção pelo HTLV-1, sugerindo um exame sorológico para descartar do vírus diante de casos. Esses doentes com o HTLV-1 devem ser clinicamente monitorados preventivamente quanto ao desenvolvimento posterior de ATLL (ADEDAYO *et al.*, 2009; MOLGO *et al.*, 2012).

As lesões predominantes nos casos de HAM/TSP são: xerose e ictiose. Mas também são citadas candidíase, eritema palmar e malar, lesões relacionadas à imobilidade (escaras, dermatite perineal), dermatofitose e foliculite decalvante. Em portadores assintomáticos: xerose, ictiose, dermatite seborréica, vitiligo e escabiose. Todas as lesões dermatológicas descritas poderiam motivar a suspeição da infecção pelo HTLV-1 (NOBRE *et al.*, 2005).

#### **2.6.4 – Uveíte**

Manifestações oculares têm sido descritas em indivíduos infectados pelo HTLV-1, incluindo as infecções oportunistas e as infiltrações tumorais do olho e órbita em pacientes com ATLL, alterações microvasculares retinianas, distúrbios inflamatórios intraoculares,

degeneração retinocoroidal e ceratoconjuntivite seca em pacientes com HAM/TSP e uveítes associadas aos portadores assintomáticos de HTLV (YAMAMOTO *et al.*, 1999).

Os casos de uveíte associados ao HTLV, estudados geralmente em portadores soropositivos, são caracterizados pelo envolvimento de pessoas entre 20 e 49 anos, predominantemente do sexo feminino, com sintomas funcionais moderados, preponderância de uveíte intermediária com resposta a corticoterapia local ou sistêmica. O prognóstico é bom e o intervalo entre os surtos varia de poucas semanas até vários anos. As afecções oculares mais frequentemente observadas, em pesquisa realizada na Martinica com 200 pacientes infectados pelo HTLV-1, foram uveíte, ceratoconjuntivite seca e queratite intersticial, estavam ou não associadas com a HAM/TSP (MERLE *et al.*, 2002).

### 2.6.5 – Estrongiloidíase

O estreito relacionamento entre estrongiloidíase e infecção pelo HTLV-1 tem sido relatado em áreas endêmicas das duas doenças. Os agravos clínicos decorrentes da associação, geralmente são atribuídos ao decréscimo imunológico contra o *Ss* nos pacientes coinfectados (HIRATA *et al.*, 2006). A resposta imune do tipo Th1, com alta produção de interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) resultante da infecção pelo HTLV-1, inibe a síntese das interleucinas IL-4, IL-5, IL-13 e IgE que são elementos de uma resposta imune Th2 típica de combate as helmintíases, diminuindo dessa forma as defesas contra o *Ss* (PORTO *et al.*, 2002; HIRATA *et al.*, 2006).

A desregulação imune provocada pelo HTLV-1, que também pode resultar em um decréscimo de eosinófilos, favorece a disseminação do parasito no organismo ensejando severas formas de doença e/ou a falha da terapêutica antiparasitária. Modalidades clínicas atípicas de estrongiloidíase têm sido relatadas, como: Meningite e hidrocefalia (SATOH *et al.* 2003): Gastrite com larvas de *Ss* em material da mucosa gástrica de paciente com aneosinofilia (LAMBERTUCCI *et al.*, 2003); Infertilidade masculina devido a infestação de *Ss* no aparelho geniturinário com presença de larvas e verme adulto fêmea do parasito no esperma do paciente (PORTO *et al.*, 2005); Pneumonia parasitária (CADELIS *et al.* 2014), entre outras.

Por outro lado, relatos demonstram que *Ss* estimula a proliferação oligoclonal de linfócitos-T observada em portadores de HTLV-1, mesmo quando assintomáticos, o que

poderia aumentar a frequência de mutações somáticas que levam à transformação maligna (ANNE-SOPHIE GABET et al. 2000). Isso explicaria porque o período de latência da ATLL é significativamente reduzido em pacientes com estrogiloidíase (YAMAGUCHI et al., 1987; PLUMELLE et al., 1997).

#### **2.6.6 – Outras doenças**

Varias outras síndromes ou doenças tem sido associadas ao HTLV-1, além das principais destacadas alterações do sistema nervoso (Neuropatia periférica, doenças do neurônio motor, encefalomielite, degeneração espinocerebelar, paquimeningite hipertrófica), psiquiátrico-psicológicas, doenças reumatológicas (artrites e polimiosites), pulmonares (alveolite) que poderiam indicar o envolvimento multissistêmico dessa doença (BRASIL/MS, 2013).

Estabelecer o grau de associação das diversas doenças que ocorrem conjuntamente com o HTLV-1 torna-se difícil pela complexidade e diversidade dos quadros associados. Uma classificação didática sobre a questão foi proposta por Mahieux & Gessain em 2003 (Quadro 2)

Quadro 2 – Classificação dos graus de associação de variadas doenças com o HTLV-1

<b>Doenças associadas ao HTLV-1</b>	
<b>Doenças em adultos</b>	<b>Associação</b>
Leucemia/linfoma de células-T do adulto	++++
Paraparesia espástica tropical/Mielopatia associada ao HTLV-1	++++
Uveíte (frequente no Japão)	++++
Dermatite infectiva (rara)	+++
Polimiosite, miosite de corpos de inclusão	++
Artrite associada ao HTLV-1	++
Pneumonite infiltrativa pulmonar	++
Síndrome de Sjogren	+
<b>Doenças em Crianças</b>	<b>Associação</b>
Dermatite infectiva (frequente)	++++
Paraparesia espástica tropical/Mielopatia associada ao HTLV-1 (rara)	++++
Leucemia/linfoma de células-T do adulto (muito rara)	++++
Linfadenopatia persistente	+

++++ associação comprovada      +++ provável associação      ++ associação comum  
+ associação adaptada

Fonte: Mahieux & Gessain, 2003

### **3 - OBJETIVOS**

#### **3.1 - Geral:**

Caracterizar e analisar a diversidade clínica relacionada com as peculiaridades da transmissão do vírus linfotrópico-T humano em agregados familiares da região metropolitana de Belém-Pará

#### **3.2 - Específicos**

- Determinar a frequência da transmissão do HTLV nas famílias.
- Analisar a ocorrência da infecção considerando idade, gênero e rotas da infecção.
- Classificar sintomas, sinais e modalidades clínicas dos agravos nos portadores de HTLV-1 e HTLV-2.
- Descrever a ocorrência de doenças causadas pelo HTLV-1 nos indivíduos e a extensão nas famílias.
- Analisar a ocorrência de formas clínicas considerando gênero, idade e rotas da infecção.
- Esclarecer correlações entre as rotas de infecção e ocorrência das formas clínicas identificadas.

## **4 - MATERIAL E MÉTODOS**

### **4.1 - Tipo de estudo:**

Trata-se de um estudo de base ambulatorial, observacional descritivo e analítico, desenvolvido prospectivamente pelo acompanhamento das coortes familiares controladas no ambulatório e laboratório de Biologia Molecular e celular (LabMol) do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará (UFPA) desde 2007 até 2015

### **4.2 - Casuística**

O estudo abrangeu um grupo de 611 indivíduos componentes de 178 famílias de portadores de HTLV, formadas a partir de 178 clientes ambulatoriais hospedeiros do vírus confirmados por detecção de DNA proviral, 140 de HTLV-1 e 38 de HTLV-2. Fazem parte dos investigados apenas os clientes (casos índices) e respectivos familiares (comunicantes) que espontaneamente se dispuseram participar do estudo, o que não corresponde a toda clientela de 745 portadores de HTLV matriculados no ambulatório até 30/10/2015.

### **4.3 - População alvo**

Todos os portadores da infecção por HTLV-1 ou HTLV-2, masculinos ou femininos de qualquer idade, matriculados no ambulatório do NMT no período de 2007 a 2015.

### **4.4 - População do estudo:**

Portadores de HTLV-1 ou de HTLV-2 identificados como casos índices e respectivos familiares identificados como comunicantes.

### **4.5 - Critério de inclusão:**

- Portadores de HTLV confirmados por exames de detecção de DNA proviral do HTLV-1 ou HTLV-2.
- Familiares comunicantes, cujos relacionamentos familiares se adequaram aos reconhecidos fluxos de transmissibilidade do HTLV.
- Famílias com pelo menos um integrante residente na área metropolitana

A inclusão de comunicantes (n=433) foi baseada num critério de relação familiar obedecendo às reconhecidas rotas de transmissão do HTLV. Dessa forma, as amostras foram solicitadas para o cônjuge e mãe dos casos masculinos e para a mãe, cônjuge e filhos dos casos femininos. Outros membros da família foram recrutados com base na identificação de casos de HTLV confirmados entre os comunicantes já investigados, usando os mesmos critérios da seleção inicial.

#### **4.6 - Critério de exclusão:**

- Familiares comunicantes, cujos relacionamentos familiares não se adequaram aos reconhecidos fluxos de transmissibilidade do HTLV.
- Portadores de HTLV e familiares comunicantes que não aceitaram participar da pesquisa.
- Famílias que não residam na região metropolitana de Belém.

#### **4.7 - Obtenção de dados e amostras**

O processo de seleção das amostras ocorreu por conveniência após convite realizado em busca ativa. Todos os pacientes ambulatoriais passaram por consulta médica e seus dados foram registrados nos respectivos prontuários, tais como: informações de identificação, procedência, sinais, sintomas, achados do exame clínico e dados laboratoriais, especialmente os resultados de sorologia e biologia molecular. Os casos índices e comunicantes que aceitaram participar da investigação assinaram o termo de conhecimento livre e esclarecido – TCLE (Apêndice I) e responderam a um questionário correspondente a ficha clínico-epidemiológica pré-estabelecida no projeto (Apêndice II), contendo perguntas sobre questões de interesse epidemiológico, tais como: histórico de transfusões, utilização de drogas, vida sexual e fatores socioeconômicos. Todos os dados foram inseridos e organizados em um sistema informatizado de gerenciamento de banco de dados (SGDB) desenvolvido no MS Office 2010 (Anexo II).

Amostras de 10 ml de sangue total dos casos índices e familiares recrutados foram colhidas com o uso de EDTA no laboratório de biologia molecular do NMT (LabMol), para realização do teste sorológico e outros exames por técnicos habilitados da própria instituição.

#### **4.8 - Método Laboratorial**

Os soros foram testados para presença ou não de anticorpos anti-HTLV-1/22. Naqueles considerados reativos e nos com valores imediatamente abaixo do *cut off* (casos suspeitos) foram realizadas retestagens em duplicata de acordo com instruções do fabricante. Utilizou-se o teste de ELISA - *Ortho Diagnostic System Inc.*, US., e todos os casos com sorologia positiva, os negativos com valores próximos ao *cut off* e os casos com sorologia negativa foram considerados na pesquisa. Para os casos positivos no segundo teste, foram separadas células mononucleares do sangue periférico (PBMC) pelo gradiente de Ficoll, que foram estocadas a -20°C para posterior análise molecular visando a detecção do DNA proviral por reação em cadeia da polimerase (PCR) juntamente com a análise de restrição do comprimento do fragmento e polimorfismo (RFLP), de acordo com técnica metodológica descrita por ISHAK *et al.* (2007), método que passou a ser realizado como rotina mesmo nos casos negativos após a disponibilidade de equipamento e insumos apropriados.

Foram referendados como positivos, neste trabalho, todos comunicantes com resultado de teste sorológico reagente em duplicata e/ou aqueles onde houve a detecção de DNA proviral.

#### **4.9 - Caracterização das variáveis e método estatístico.**

O termo HTLV está sendo utilizado neste trabalho sempre que alguma expressão se refira aos dois vírus conjuntamente. As variáveis do estudo estatístico foram distribuídas em grupos, segundo o tipo genético (HTLV-1 e HTLV-2) e sintomatologia (sintomáticos e assintomáticos). O grupo de sintomáticos, caracterizado pelos doentes com maior assiduidade as consultas e presença marcante de sintomas que teriam chances de estarem relacionados aos agravos do provocados pelo HTLV-1, de acordo com os critérios descritos na literatura. Foram considerados assintomáticos os casos que não apresentaram qualquer tipo de queixa, os que apresentaram sintomas claramente não relacionados com as doenças causadas pelo vírus e aqueles que apresentaram sintomas eventuais ou escassos.

Sintomas, sinais e diagnósticos foram extraídos de registros médicos dos prontuários dos pacientes, inclusive alguns coletados em arquivos de hospitais, sendo organizados e classificados entre casos índices e separadamente entre comunicantes, para fins de apresentação descritiva em tabelas.

Foi definido como caso índice o primeiro portador de HTLV identificado de uma família, a partir do qual foi realizada a busca ativa de familiares expostos tidos como comunicantes.

Considerou-se haver a ocorrência de transmissão intrafamiliar nos grupos onde houve a detecção do HTLV em pelo menos dois membros das famílias que apresentavam relação direta de parentesco adequada ao fluxo de transmissão. As formas de transmissão foram classificadas como vertical quando houve concordância na positividade das sorologias nos pares mãe/filho e horizontal sexual provável, nos casos de soropositividade concordante entre os dois cônjuges. A transmissão horizontal parenteral foi admitida quando havia história de transfusão remota (antes de 1993) ou declaração de uso de drogas injetáveis (UDV) e ausência de parentes positivos com fluxo direcionado ao caso índice investigados.

Para o estudo da transmissão vertical foram incluídos não só os pares mãe/filho com participação do caso índice, mas também os presentes nas extensões observadas nos desenhos das várias famílias (heredogramas). Da mesma forma, os pares de cônjuges foram considerados na transmissão horizontal entre casais. O sentido da transmissão do homem para a mulher, ou vice-versa, foi convencionado apurando-se do caso diagnosticado em posição anterior (caso índice) para o cônjuge que em consequência foi submetido aos exames, exceto nos casos onde está bem definido este fluxo pelo heredograma.

A fim de facilitar o entendimento nas exposições sobre transmissão e aspectos clínicos nas ilustrações ou explicações de grupos familiares em separado, as famílias foram numericamente identificadas de 01 a 178, e os seus indivíduos integrantes com os mesmos números seguidos por letras do alfabeto que representam a sequência da investigação de cada um deles nas famílias.

Conforme os resultados, as variáveis do estudo foram analisadas utilizando-se testes adequados à natureza categórica (Qui-quadrado ou exato de Fisher) ou quantitativa (Mann-Whitney) dos dados. O nível de significância  $\alpha = 5\%$  foi considerado em todas as análises. Os softwares utilizados foram: o SGDB MS Access 2015 utilizado para organização dos dados e o BioEstat 5.3 para as análises estatísticas.

## 5 - ASPECTOS ÉTICOS

Todos os pacientes e comunicantes participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice I) após receberem informações sobre o risco físico inerente à conduta diagnóstica relacionada com a coleta de amostra de sangue. Os cuidados de biossegurança foram assegurados pelos métodos que vem sendo mantidos na rotina laboratorial institucional do NMT, e o sigilo sobre quaisquer informações dos pacientes e familiares é um compromisso do investigador.

O projeto original teve a aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa do Núcleo de Medicina Tropical, como parte integrante do projeto “Integração de serviços clínico-ambulatorial e laboratorial no estudo da infecção por HTLV em Belém – Pará”, aprovado em 28/11/2006, obtendo cadastro de revalidação após tornar-se um programa permanente da atividade de extensão universitária do NMT. (Anexo II).

## 6 - RESULTADOS

### 6.1 - Dados gerais

Durante oito anos (2007 a 2015) foram investigados 611 indivíduos de 178 famílias compostas a partir de respectivos 178 casos iniciais descobertos ou confirmados no NMT, portanto denominados casos índices (CI), e 433 familiares que ao serem convidados, por busca ativa, se dispuseram participar do estudo, sendo considerados comunicantes. A concentração de investigados por família ficou entre três e quatro (3,4/1) indivíduos.

Houve um predomínio do gênero feminino com 64,6 % (395/611) dos casos sobre o masculino com 35,4 % (216/611). A média de idade foi de 41 anos com significativa diferença entre as médias dos casos índices sobre a dos comunicantes ( $p < 0,0001$ ). Os casos índices dos genótipos HTLV-1 (78,7 %) e HTLV-2 (21,3 %) ensejaram a investigação de 80,1 % e 19,9 % do total de comunicantes, respectivamente (Tabela 1).

Tabela 1 - Demonstrativo dos investigados por genótipo de HTLV, gênero e idade

<b>Categorias</b>	<b>Feminino (%)</b>	<b>Masculino (%)</b>	<b>Total (%)</b>
Casos índices			
HTLV-1	89 (63,6)	51 (36,4)	140 (78,7)
HTLV-2	24 (63,2)	14 (36,8)	38 (21,3)
Comunicantes			
de HTLV-1	221(63,7)	126 (36,3)	347 (80.1)
de HTLV-2	61 (70,9)	25 (29,1)	86 (19,9)
<b>Idade (em anos)</b>	<b>Média</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>
Casos índices	45	12	91
Comunicantes	39	1	90
Geral	41	1	91

Fonte: NMT

\* Mann-Whitney

A maioria dos casos índices foi egressa da triagem sorológica para doação de sangue (65,8 %), em contrapartida todos os comunicantes foram investigados por iniciativa do NMT (Tabela 2).

Tabela 2 - Distribuição dos investigados por procedência

<b>Procedência</b>	<b>Investigados (%)</b>
<b>Casos índices:</b>	
Banco de Sangue (Doação)	122 (20,0 %)
Banco de Sangue (Distúrbio hemático)	15 (2,5)
Clínica neurológica	11 (1,8)
Pré-natal	10 (1,6)
Banco de Sangue (Comunicante)	5
Busca ativa em logradouros	5
Exame de rotina	4
Clínica dermatológica	2
Entidade de pesquisa	2
Casa Dia	2
<b>Comunicantes:</b>	
Ambulatório/LabMol/NMT	433 (70,9 %)
<b>Total</b>	<b>611</b>

Fonte: NMT

Os grupos formados tiveram distribuição quantitativa heterogênea e em mais da metade das 178 famílias (92), ou seja, em 51,7 % foi caracterizada a transmissão entre indivíduos porque tiveram pelo menos dois casos com a infecção confirmada por HTLV. Por outro lado, 48,3 % (86) nãoapresentaram comunicantes positivos (tabela 3).

Tabela 3 - Distribuição dos indivíduos infectados por grupos de famílias

<b>Nº de famílias (nº de indivíduos)</b>	<b>Investigados</b>	<b>Infectados (%)</b>
1 família (18)	18	10 (61,1)
2 famílias (10)	20	10 (50,0)
3 famílias (8)	24	14 (58,3)
3 famílias (7)	21	10 (42,9)
8 famílias (6)	48	20 (41,6)
17 famílias (5)	85	36 (38,8)
29 famílias (4)	116	52 (44,8)
49 famílias (3)	147	72 (49,0)
66 famílias (2)	132	93 (70,5)
<b>Total = 178 famílias</b>	<b>611</b>	<b>317 (51,4)</b>

Fonte: NMT

A concentração dos 317 infectados dentro de 92 famílias demonstrou uma agregação da infecção entre três a quatro indivíduos positivos por família (3,4/1). Os comunicantes positivos corresponderam a 32,1 % dos investigados (139/433), sendo 32,0 % (111/347) em comunicantes de HTLV-1, semelhante aos 32,6 % (28/86) nos de HTLV-2 (Tabela4).

A média de idade (45,9) dos infectados foi significativamente maior que 36,2 dos não infectados ( $p < 0,0001$ ). A diferença foi também observada ( $p < 0,0001$ ) pela comparação apenas entre as idades de comunicantes infectados (média = 46,4) e não infectados (média = 36,2).

Tabela 4 - Resultados de exames de detecção da infecção por HTLV-1/2 em 433 comunicantes por gênero e idade.

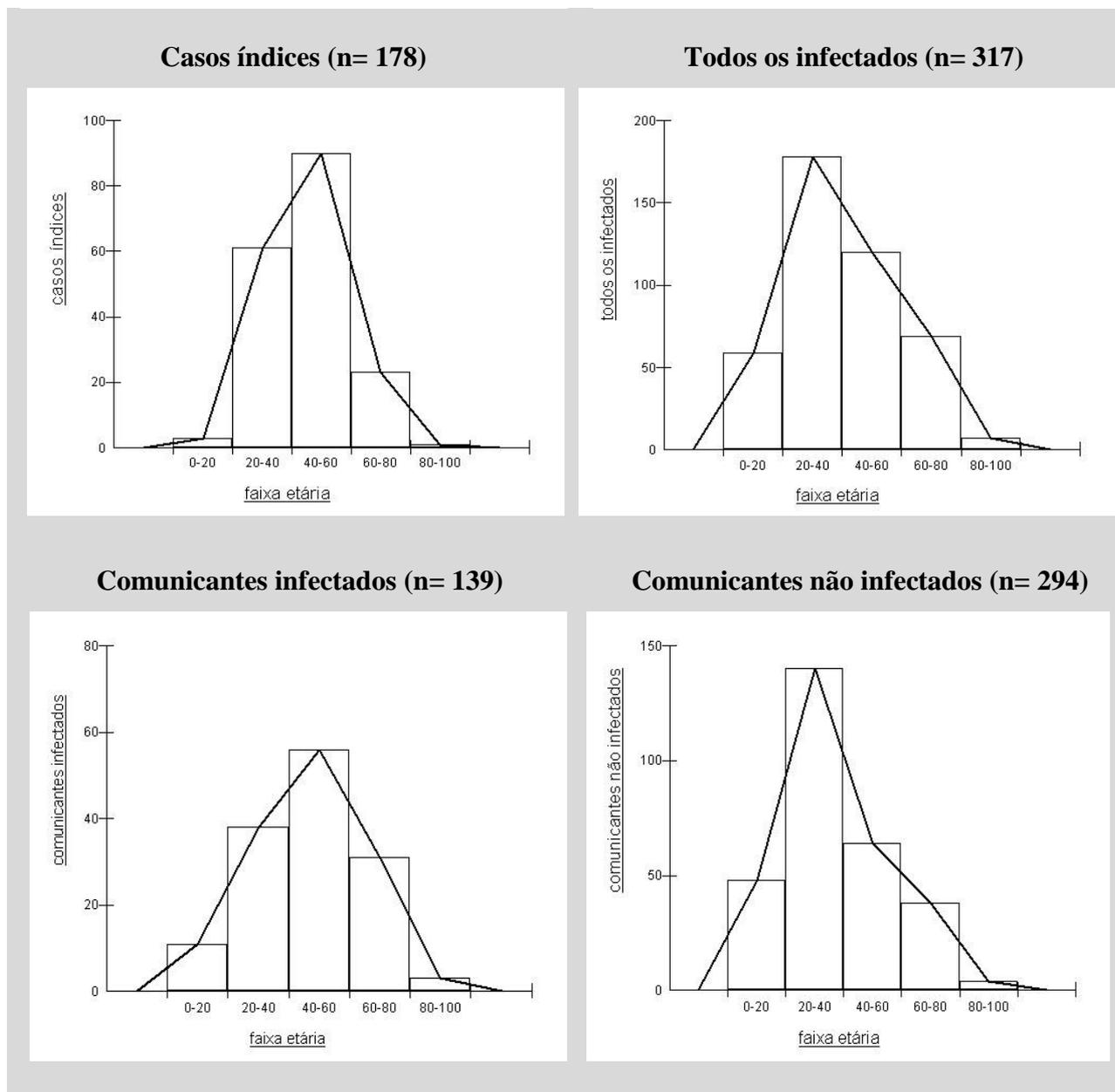
<b>Comunicantes (n)</b>	<b>Positivos (%)</b>	<b>Negativos</b>	<b>p-valor</b>	
De HTLV-1 (347)				
Femininos	78 (35,3)	143	0,0804 *	
Masculinos	33 (16,8)	93		
De HTLV-2 (86)				
Femininos	22 (30,1)	39	0,2782	
Masculinos	6 (24,0)	19		
De HTLV-1/2 (433)				
Femininos	100 (35,4)	182	0,0407	
Masculinos	39 (25,8)	112		
<b>Gênero/Idade</b>	<b>Média</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>p-valor</b>
Feminino (282)				
Positivos	46,9	1	90	<0,0001**
Negativos	38,2	1	86	
Masculino (151)				
Positivos	45,1	12	81	0,0002
Negativos	33,0	2	74	
Todos gêneros (433)				
Positivos	46,4	1	90	<0,0001
Negativos	36,2	1	86	

Fonte: NMT

\* Qui-quadrado

\*\* Mann-Whitney

No geral dos infectados, a frequência por faixa etária teve maior densidade de casos entre os 30 e 60 anos. Os gráficos da figura 4 demonstram a distribuição por grupos etários em infectados e não infectados por HTLV.



**Figura 4** - Gráficos representativos das distribuições etárias em infectados e não infectados por HTLV

Fonte: NMT

Somados os 178 casos índices com os comunicantes positivos obteve-se o total de 317 infectados, sendo 251 de HTLV-1 (140 casos índices + 111 comunicantes positivos) e 66 de HTLV-2 (38 casos índices + 28 comunicantes positivos).

## 6.2 – Dados sobre a transmissão

O parentesco com os casos índices na composição dos 178 grupos familiares foi diversificado, incluindo: 103 filhas, 59 filhos, 74 mães, 8 pais (masculinos), 60 esposas, 53 esposos, 24 irmãs, 16 irmãos, 4 avós, 1 avô, 2 tias, 2 tios, 2 netas, 2 netos, 4 primos, 2 sobrinhas, 2 sobrinhos, 3 cunhadas, 1 cunhado, 3 sogras, 3 enteadas e 1 nora.

Foram encontrados 238 pares de mãe/filho incluindo os casos índices e mais 37 nas extensões das famílias, perfazendo um total de 275. A transmissão vertical de mãe para filhos ocorreu em 25,8 % (71/275). Os dados referentes à disseminação da infecção nos filhos e filhas dos genótipos HTLV-1 e HTLV-2, quando discriminados e comparados entre si, não apresentaram diferenças significativas (tabela 5)

Tabela 5 - Demonstrativo da transmissão vertical do HTLV por gênero dos filhos e genótipo do vírus

<b>Transmissão</b>	<b>Presente (%)</b>	<b>Ausente</b>	<b>Total</b>	<b>p-valor</b>
<b>Tipo de HTLV</b>				
HTLV-1	55 (25,7)	159	214	0,9337*
HTLV-2	16 (26,2)	45	61	
<b>Gênero dos filhos</b>				
Filha	49 (26,9)	133	182	0,5581
Filho	22 (23,7)	71	93	
<b>Geral</b>	<b>71 (25,8)</b>	<b>204</b>	<b>275</b>	

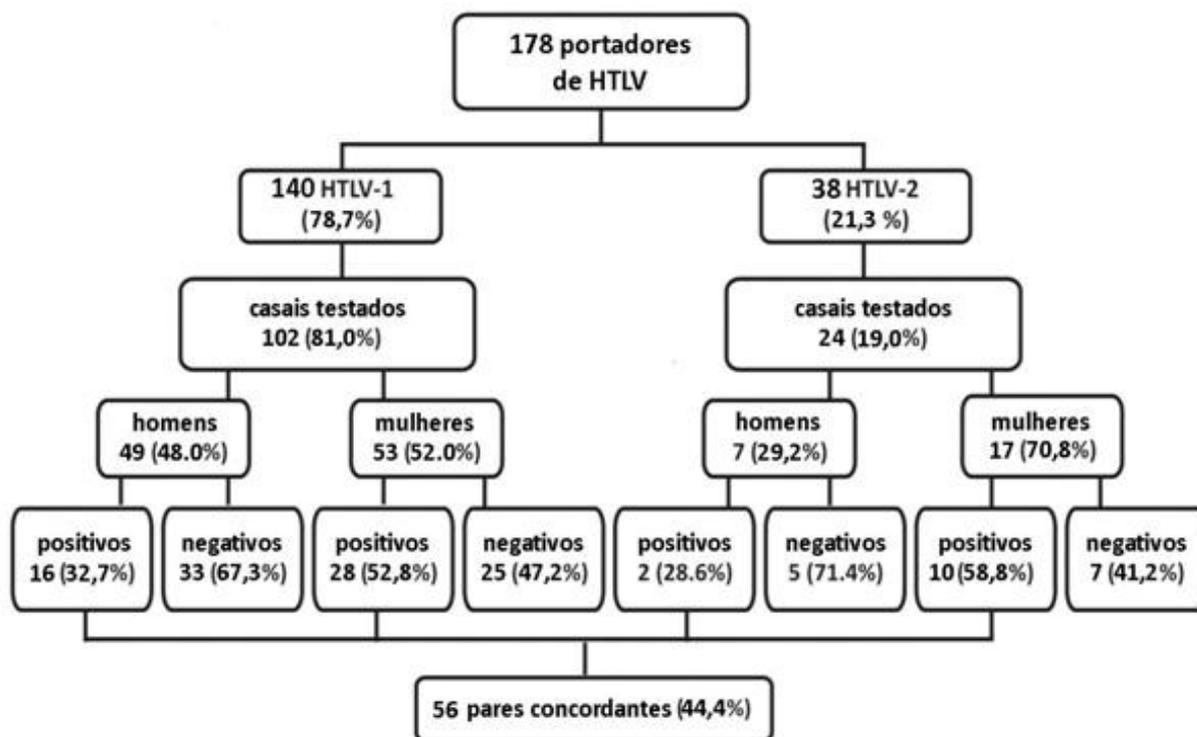
Fonte: NMT

\*Qui-quadrado

Nas 178 famílias, foram identificados 114 casais formados por casos índices e seus cônjuges. Entre os comunicantes foram encontrados mais 12 pares de cônjuges pelo estudo dos heredogramas, obtendo-se o total de 126 casais inclusos nos grupos familiares investigados (Figura 5).

No geral, foi descoberta a infecção pelo HTLV em 56 indivíduos investigados nos 126 pares, que permite avaliar 44,4 % de manifesta transmissão horizontal entre casais. Os

percentuais de casais concordantes, Tanto para a infecção do HTLV-1, de 43,1 % (44/102), como para do HTLV-2, de 50,0 % (12/24), foram semelhantes ( $p= 0,5427$ ). Houve um predomínio de descoberta da infecção no gênero feminino, 54,3 (38/70) sobre o masculino 32,1 % (18/38) com significativa diferença ( $p= 0,0129$ ).



**Figura 5** - Disseminação da infecção do HTLV-1 e HTLV-2 entre parceiros sexuais

Fonte: NMT

O desenho de um heredograma familiar pode indicar a direção e o sentido de propagação da infecção. A família de nº 154 teve 100 % de transmissão entre os pares investigados, sendo duas verticais e duas horizontais. Pela ordem: 1<sup>a</sup>) de mãe para filho; 2<sup>a</sup>) do esposo para a primeira esposa; 3<sup>a</sup>) da ex-esposa para a filha, e 4<sup>a</sup>) do esposo para a atual esposa. Nota-se que a primeira detecção da infecção pelo HTLV-1 foi na atual esposa, a qual muito provavelmente foi infectada por contato com o esposo que já trazia o vírus da sua mãe. Se não estivesse presente a figura da sogra do caso índice ficaria difícil avaliar quem passou a infecção entre o marido do caso índice e sua ex-esposa (Figura 6).



Entre os nove familiares, quatro tiveram detecção da infecção por HTLV-1, ficou caracterizada uma suposta transmissão horizontal entre o casal, e três fluxos de transmissão vertical da esposa para um filho, uma filha e uma enteada do caso índice. Pela análise do heredograma e considerando as idades, pode-se concluir que o fluxo de transmissão entre o casal ocorreu com chance mais provável no sentido da mulher para o homem, visto que a enteada, filha do casamento anterior da atual esposa, apresentou positividade da infecção. Em contrapartida as duas filhas de seu casamento anterior, com idades muito próximas a da enteada, tiveram resultados negativos. Para completar a assertiva da hipótese, o caso índice foi descoberto depois de submetido por mais de 30 anos a triagens sorológicas do banco de sangue por ser doador contumaz, segundo a própria afirmação. Sua história pregressa, assim como o desenho da família, fala a favor de que manifestou a infecção após 15 anos de relação estável com sua 2ª esposa já infectada, correspondente à idade aproximada do filho mais velho do casal.

A transmissão horizontal pela via parenteral ocorreu em 12,9% (23/12) dos casos índices, 22 deles haviam recebido transfusão de sangue (7 masculinos e 15 femininos), sendo 21 transfundidos antes de 1993. Pela análise dos heredogramas das famílias conclui-se que 21 casos foram infectados provavelmente por esta via, correspondendo a 11,8 % do total. Apenas uma das transfundidas tinha o marido infectado como mais provável fonte da infecção. De outra forma, dois casos referiram história de uso de drogas injetáveis, sendo esta a provável via de infecção, correspondente a 1,1 % (2/178) do total de casos índices.

### **6.3 - Dados sobre a classificação sintomática**

De acordo com a classificação proposta na metodologia, foram considerados como sintomáticos 39,9 % (71/178) dos casos índices referenciados. A diversidade de queixas, sintomas ou sinais está expressa na Tabela 6.

Tabela 6 - Frequência de sinais e sintomas nos 178 casos índices de HTLV

Sinais e sintomas	n (%)	Sinais e sintomas	n (%)
<b>Sensitivos ou dolorosos:</b>		<b>Oftálmicos:</b>	
Dor na coluna vertebral	<b>46 (25,8)</b>	Congestão recorrente	<b>11 (6,2)</b>
Parestesias	<b>40 (22,5)</b>	Prurido ocular	4
Dor nas pernas	<b>38 (21,3)</b>	Ressecamento	4
Fraqueza muscular	<b>32 (18,0)</b>	Dor ocular	2
Artralgias	<b>26 (14,6)</b>	Visão turva	2
Hipertonia ou espasticidade	<b>24 (13,5)</b>	Atrofia do N. Óptico	1
<b>Disautonômicos:</b>		<b>Reumáticos:</b>	
Constipação intestinal	<b>19 (10,7)</b>	Poliartralgia	<b>14 (7,9)</b>
Incontinência urinária	<b>15 (8,4)</b>	Artralgia localizada	6
Urgência miccional	9	Algia por osteoporose	3
Disfunção erétil	8	Algia tendinosa	3
<b>De inabilidade motora:</b>		<b>Do parasito <i>S. stercoralis</i>:</b>	
Em subir escadas	<b>19 (10,7)</b>	Larva nas fezes	<b>12 (6,7)</b>
Utiliza muletas ou andador	<b>14 (7,9)</b>	Anemia franca	3
Cadeiras	8	Perda ponderal ( $\geq 10$ Kg)	3
<b>Da pele</b>		<b>Hemáticos:</b>	
Xerose cutânea	<b>14 (7,9)</b>	Anemias não definidas	7
Lesões descamativas	<b>11 (6,2)</b>	Linfomas	3
Hipocromias e vitiligo	4	Anemia parasitária	3
Descamação infectiva	3	Anemia falciforme	1
Pápulas pruriginosas	2	Anemia megaloblástica	1
Esgoniose	2	Medula óssea hipoplásica	1
Linfoma cutâneo	2	Eosinofilia persistente	1
Micose superficial	1	Plaquetopenia	1

Fonte: NMT

\* Em negrito os scores com mais de um dígito

Os casos índices sintomáticos portadores do HTLV-1 representaram 44,3 % (62/140) e do HTLV-2 corresponderam a 23,7 % (9/38). Quadros clínicos superpostos ocorreram em 42,5 % (31/73) dos casos, por presença de mais de uma modalidade de agravo detectável clinicamente (Tabela 7).

Tabela 7 – Modalidades clínicas diagnosticadas nos casos índices de HTLV-1 e HTLV-2

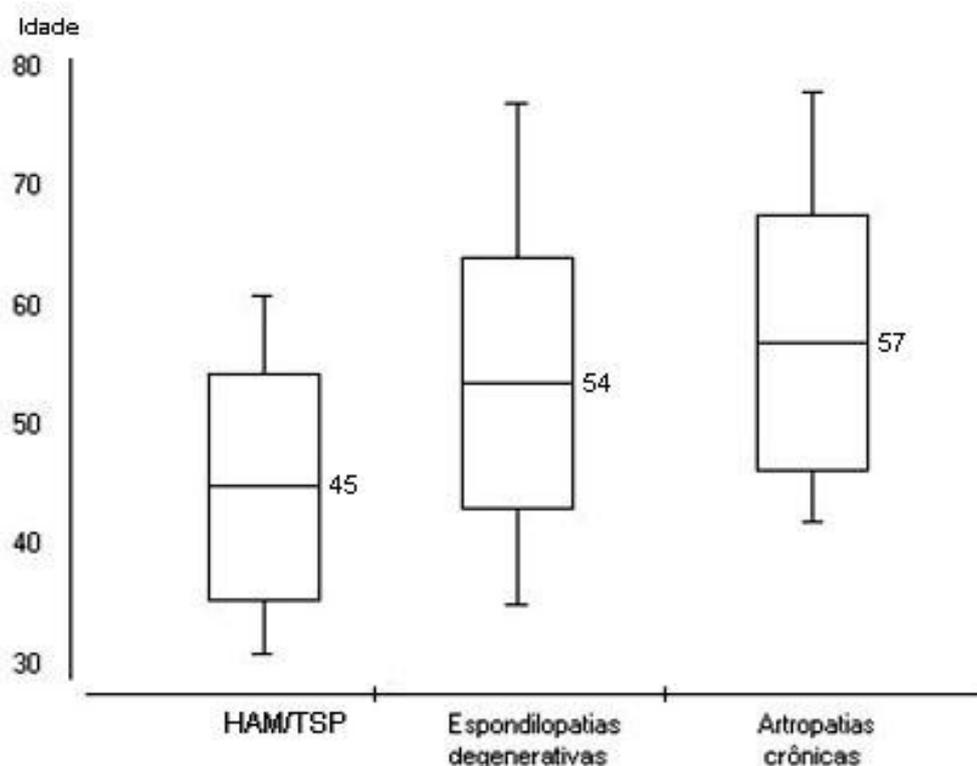
<b>HTLV-1 (62/140)</b>	<b>n (%)</b>	<b>HTLV-2 (9/38)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Neurológicos</b>	30 (21,4)	<b>Neurológicos:</b>	3 (7,9)
HAM/TSP	<b>16 (11,4)*</b>	HAM/TSP	-
Espondilopatia degenerativa	10	Espondilopatia degenerativa	2
Sintomáticos indefinidos	4	Espondilopatia traumática	1
<b>Dermatológicos</b>	27 (19,3)	<b>Dermatológicos</b>	3 (7,9)
Linfoma cutâneo	<b>2 (1,4)</b>	Linfoma cutâneo	-
Dermatite infectiva	<b>3 (2,1)</b>	Dermatite infectiva	-
Xerose difusa	7	Xerose difusa	1
Vitiligo e hipocromias	3	Vitiligo e hipocromias	-
Outras dermatopatias	11	Outras dermatopatias	2
<b>Oftalmológicos</b>	14 (10,0)	<b>Oftalmológicos</b>	3 (7,9)
Oftalmopatias inflamatórias	8	Oftalmopatias inflamatórias	1
Ressecamento ocular	3	Ressecamento ocular	-
Outras oftalmopatias	3	Outras oftalmopatias	2
<b>Reumatológicos</b>	17 (12,1)	<b>Reumatológicos</b>	5 (13,2)
Poliartropatia	9	Poliartropatia	3
Artrite localizada	4	Artrite dos joelhos	1
Osteoporose	3	Esporão de calcâneo	1
<b>S. stercoralis</b>	10 (7,1)	<b>S. stercoralis</b>	2 (5,3)
Hiperinfestação	<b>3 (2,1)</b>	Hiperinfestação	-
S/ hiperinfestação	7	S/ hiperinfestação	2
<b>Hematológicos</b>	12 (8,6)	<b>Hematológicos</b>	4 (10,5)
Linfoma não Hodgkin	<b>3 (2,1)</b>	Linfomas	-
Anemias diversas	7	Anemias	2
Falciforme/megaloblástica	2	Trombocitopenia	1
Medula óssea hipoplásica	1	Eosinofilia persistente	1

Fonte: NMT

\* Em negrito, os casos com doenças do HTLV-1

Dentre os casos índices de HTLV-1, 17,1 % (24/140) apresentaram doenças reconhecidamente causadas pelo vírus. Os outros sintomáticos (82,9%) demonstraram variados quadros superpostos, nos quais alguns sintomas típicos da infecção pelo HTLV-1 não podem ser desconsiderados.

A ocorrência de HAM/TSP predominou no gênero feminino 62,5 % (10/16) e a média de idade foi significativamente inferior a das espondilopatias degenerativas ( $p=0,0434$ ) e a das artropatias crônicas ( $p=0,0055$ ). A idade mínima entre os casos de HAM/TSP era de 31 anos, enquanto a das espondilopatias e artropatias crônicas era superior aos 35 anos (Figura 8).



**Figura 8** - Média de idade nas doenças crônicas em portadores de HTLV-1

Fonte: NMT

Entre os 111 infectados pelo HTLV-1, identificados pela busca ativa de comunicantes, 11 (9,9 %) apresentavam quadro clínico importante (Tabela 8) que os caracterizou como pacientes ambulatoriais e/ou hospitalar, sete (6,4 %) manifestaram doenças claramente associadas com a causalidade do vírus e quatro doentes foram a óbito.

Tabela 8 - Demonstrativo dos casos sintomáticos em comunicantes agrupados em oito famílias portadoras de HTLV-1 e o respectivo status clínico dos casos índices.

Famílias e comunicantes		Gênero	Idade	Parentesco	Agravo Clínico	Status clínico do caso índice
70-	C	F	43	esposa	Carcinoma metastático de pulmão †	Assintomático
21-	A	F	57	mãe	HAM/TSP	HAM/TSP
32-	A	F	63	mãe	ATLL †	Sintomática dermatológica (Hipocromias)
	E	M	31	irmão	ATLL †	
	P	F	34	prima	Micose fungoide	
135-	B	F	26	irmã	Hiperinfestação por <i>S. stercoralis</i> †	Assintomática
134-	A	M	22	filho	Dermatite infectiva e paresia	Sintomática osteoneuro-muscular moderada
	B	F	34	filha	HAM/TSP	
140-	A	F	64	irmã	Uveíte	HAM/TSP
	B	F	61	irmã	Artropatia crônica + disautonomia	
	C	F	72	irmã	Artropatia crônica	

Fonte: NMT

† óbito

Entre todos os infectados por HTLV-1 (casos índices e comunicantes) a HAM/TSP ocorreu em 7,2 % (18/251) predominando nas mulheres com taxa de 63,3 % (12/18) e a idade média foi de 45 (DP= 9,7) com a mínima de 31 e a máxima de 61 anos. Também entre todos infectados, os casos de doenças linfoproliferativas malignas (LNH-T e ATLL) ocorreram em 2,4 % (6/251) predominando nos homens com taxa de 63,3 % (4/6) e a idade média foi de 48 (DP= 12,5) com a mínima de 31 e a máxima de 58 anos. Os casos de DIH corresponderam a 1,2 % (3/251) em uma adolescente e dois homens adultos jovens. Apenas uma uveíte em idosa (64 anos) e a de hiperinfestação por *Strongyloides* correu em 1,6 % (4/251), em três homens e uma mulher com média de idade 33 (DP = 14,5) com a mínima de 25 e a máxima de 55 anos.

#### 6.4 – Inter-relacionamentos entre diagnósticos e vias de transmissão

Com base no desenho das famílias e história progressiva dos acometidos por doenças que apresentam associação causal com o HTLV-1, foram obtidas definições das mais prováveis formas de transmissão em 23 dos 32 doentes (Tabela 9).

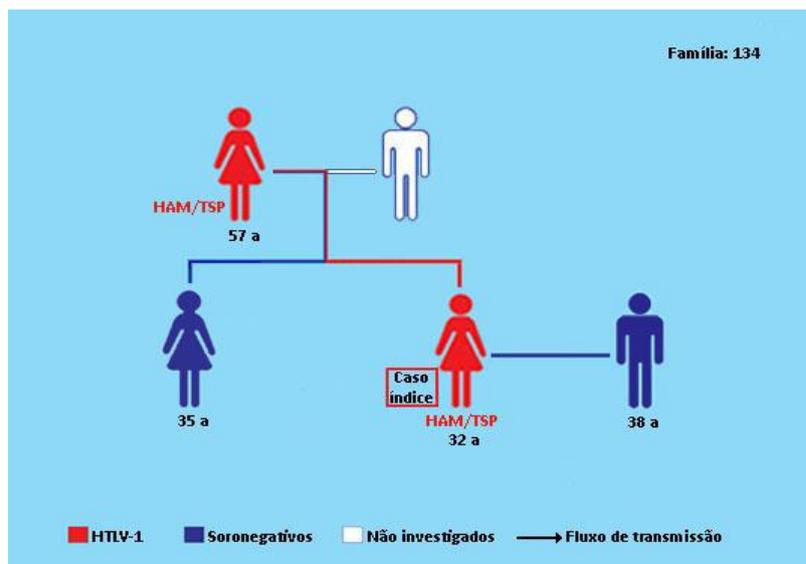
Tabela 9 - Vias infecciosas relativas às doenças causadas pelo HTLV-1

<b>Doenças (n) vs transmissão</b>	<b>Casos índices</b>	<b>Comunicantes</b>	<b>Total</b>
<b>HAM/TSP (18)</b>			
Parenteral	8	-	8
Sexual	2	-	2
Vertical	2	1	3
Indefinida	4	1	5
<b>ATLL ou LNH (6)</b>			
Vertical	-	3	3
Indefinida	3	-	3
<b>Dermatite infectiva (3)</b>			
Vertical	3	-	3
<b>Hiperinfestação por <i>S. stercoralis</i> (4)</b>			
Vertical	2	1	3
Indefinida	1	-	1
<b>Uveíte (1)</b>			
Vertical	-	1	1

Fonte: NMT

Houve concentração de casos sintomáticos em alguns grupos familiares, conforme o exposto na tabela 9, merecendo destaque as famílias 32, 134 e 140.

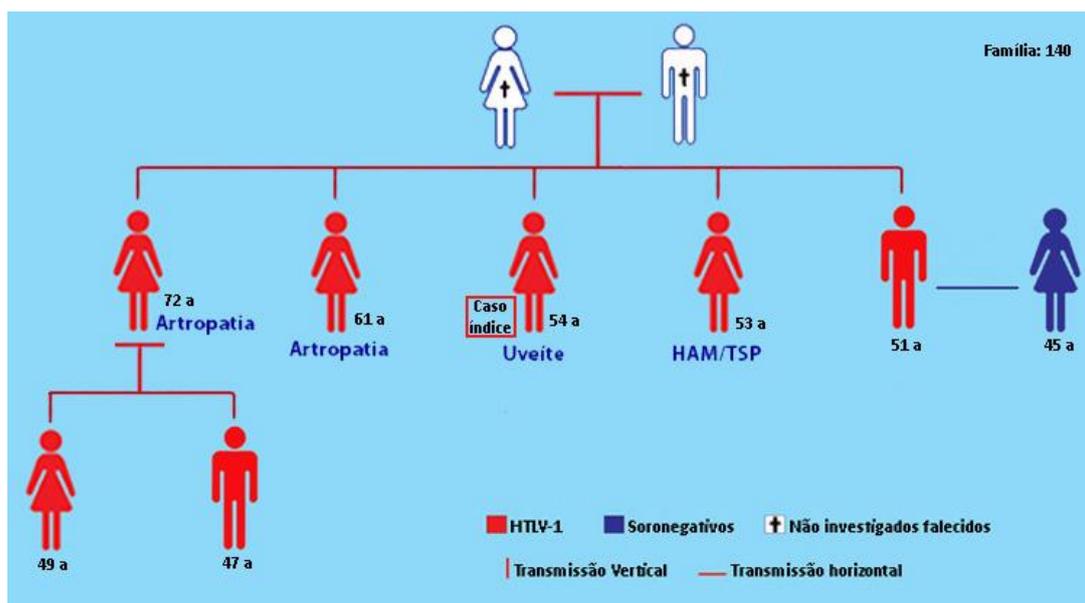
A família nº 134 (Figura 9) apresenta dois casos de HAM/TSP (mãe e filha), sugerindo a transmissão do HTLV-1 ocorreu da mãe para a filha, mas sem a definição da forma como a mãe adquiriu o vírus (Figura 9).



**Figura 9** - Casos agregados de HAM/TSP em grupo familiar com HTLV-1

Fonte: NMT

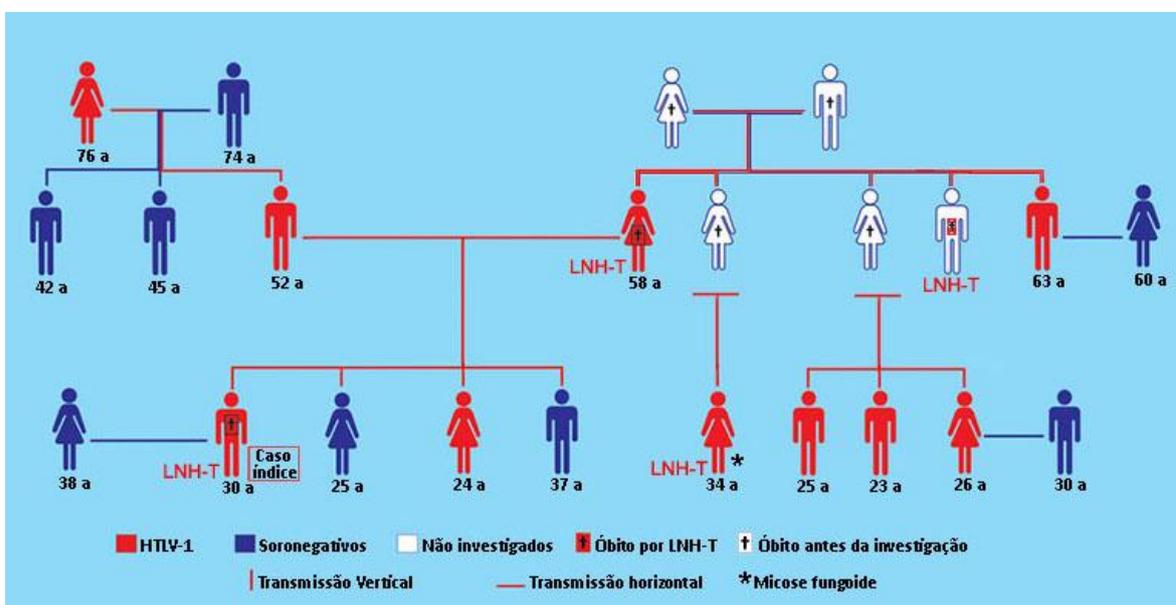
Duas mulheres integrantes do grupo familiar nº 140 foram descobertas por busca ativa na feira livre do Ver-o-pêso, uma já se submetia a tratamento oftalmológico para uveíte e a outra neurológico para esclerose lateral amiotrófica (ELA). Pela busca ativa de comunicantes foram descobertos mais cinco novos infectados, inclusive mais duas irmãs em tratamento reumatológico para artrite reumatóide. A portadora da suposta ELA teve seu diagnóstico reclassificado por exame neurológico para HAM/TSP após a descoberta do HTLV-1 (Figura 10).



**Figura 10** - Diversidade clínica em grupo familiar com HTLV-1

Fonte: NMT

O maior grupo familiar (família 32), com dezoito integrantes, continua em investigação neste trabalho (Figura 11). Na verdade, é composto pela reunião de duas famílias supostamente já infectadas antes do casamento dos genitores do falecido caso índice, por ATLL. Até 2013 já se havia isolado o DNA proviral do HTLV-1 em quatro membros da família, supondo-se que a avó paterna fosse a fonte inicial da infecção transmitindo verticalmente o vírus para o pai que teria infectado pela via sexual a sua mãe, a qual passou por amamentação a dois filhos. Após a morte da mãe por ATLL, o desenho de heredograma da família chegou a ser publicado como ilustração de artigo sobre transmissão familiar em Belém (DA COSTA, et al. 2013), mas limitado à direita pela figura da mãe falecida.



**Figura 11** - Agregado familiar com duas famílias, duas supostas vias iniciais de infecções por HTLV-1 e quatro casos de LNH-T

Fonte: NMT

O desenho foi modificado, após informação recebida sobre a positividade sorológica para HTLV-1 em exame de pré-natal de uma prima materna do caso índice, desencadeando uma longa e dificultosa busca de parentes infectados na família da falecida mãe, residentes em várias cidades do interior do Pará. A partir de então foram descobertos seis infectados adicionais, mas a fonte de origem vertical da suposta segunda via da infecção foi prejudicada pelos vários óbitos ocorridos na família materna, alguns referidos como “morte por câncer”. No caso de um irmão materno, obteve-se a comprovação da causa do óbito por LNH-T firmado em exame histoquímico de linfonodo pós-morte, conforme registro de seu prontuário em hospital de doenças infecciosas de Belém. O

quadro transmissivo infeccioso associado à morbidade linfoproliferativa do HTLV-1 está representado esquematicamente na figura (11).

### 6.5 – Ilustrações de casos clínicos

Caso de ATLL feminino de 63 anos com hepatoesplenomegalia, lesões cutâneas de LNH-T + sarna norueguesa e linfócitos atípicos com núcleo multilobulado no sangue periférico (Figura 12). A leucometria chegou a  $66.800 /\text{mm}^3$  com linfocitose de 62 % (41.416/ml), a dosagem de DHL foi 980 U/ml e Cálcio sérico 1,16 mmol/ml. Proliferação T CD3-CD4-CD8 na Imunohistoquímica.



12a – Tronco posterior



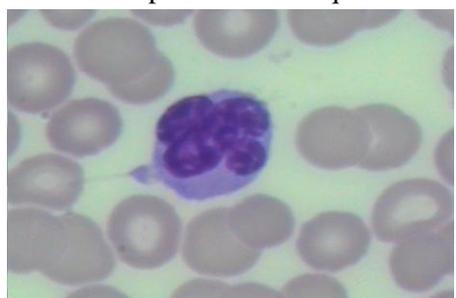
12b - Tórax anterior



12c – escápulo-umeral esquerda



12d - Face



12e/12f – linfócitos multilobulados

**Figura 12** – Imagens de um caso de ATLL, incluindo lesões cutâneas (12a, 12b, 12c, 12d) e linfócitos multilobulados do sangue periférico (12e, 12f)

Fonte: Arquivos do Projeto

Casos de HAM/TSP em pacientes do ambulatório com graus diferentes de desabilitação motora. As fotos ilustrativas foram realizadas em ambiente residencial com evidentes baixas condições socioeconômicas (Figura 13).



13a – Ambulante com apoio



13b – Cadeirante

**Figura 13** – Imagens de dois casos de HAM/TSP com diferentes graus de desabilitação motora

Fonte: Lila Janaú (Fisioterapeuta)

Exame copro-parasitológico de um paciente afrodescendente de 27 anos portador do HTLV-1, com perda acentuada de peso e anemia devido à hiperinfestação por *Strongyloides stercoralis* (Figura 14).



14a/14b – Larvas de *S. stercoralis*

**Figura 13** – Imagens capturadas de exame microscópico de fezes

Fonte: Arquivos do Projeto

## 7 - DISCUSSÃO

Um mergulho na literatura sobre HTLV desvendará mistérios já explorados, trazendo definições sobre a biologia, formas de transmissão e ação causal de algumas doenças. No entanto, serão percebidas limitações e até mesmo contradições sobre aspectos epidemiológicos, fatores predisponentes da infecção, patogenicidade e potencial etiológico do vírus quanto a outras doenças presentes nos organismos que ele infecta.

Já em 1993, Thé & Bomford considerando a exequibilidade de uma vacina contra o HTLV-1 para controlar a disseminação viral, estimaram o número total de portadores em 10 a 20 milhões no mundo. Essa estimativa foi reafirmada por EDLICH *et al.*, em 2000 e tem servido de referência por décadas para inúmeras publicações da comunidade científica internacional. Quase 20 anos após, nova avaliação reduziu a prevalência mundial para 5 a 10 milhões de infectados considerando que o HTLV não é um vírus universal, mas admitindo a restrição de estudos limitados a grupos de risco ou específicos, a maioria em áreas endêmicas, e a falta de investigação em grandes áreas do mundo (GESSAIN & CASSAR, 2012).

As estimativas de prevalência do HTLV no Brasil também divergiam expressivamente entre as publicações do Ministério Saúde (750.000) e da Fundação Hemominas (2.500.000) nas edições iniciais dos dois principais manuais nacionais esclarecedores sobre a infecção, mas essas estimativas foram omitidas nas últimas edições (BRASIL/MS, 2004, 2013; CARNEIRO–PROIETTI/HEMONINAS, 2006, 2015).

O estado do Pará foi considerado como o segundo de maior prevalência do HTLV, com 1,6 %, em publicação de CARNEIRO–PROIETTI, *et al.*, (2002). Em outra pesquisa do grupo Hemominas, sobre a soroprevalência em doadores de sangue de todo o país o estado do Maranhão seria o de maior prevalência (1,0 %) e o Pará foi posicionado em terceiro lugar com 0,91 % (CATALAN-SOARES, *et al.*, 2005). Entretanto, a última edição do Guia de Manejo do Ministério da Saúde afirma que o HTLV encontra-se presente em todas as regiões do Brasil, trazendo textualmente a conflitante informação de que as prevalências são menores nos extremos norte e sul e maior no sudeste e no estado da Bahia (BRASIL/MS, 2013). Para os residentes no Norte e Nordeste a informação seria uma ótima notícia se condissesse à realidade.

Inexiste ou aparenta ser desconhecida qualquer avaliação com metodologia adequada sobre prevalência do HTLV na área metropolitana de Belém do Pará, região de interesse deste estudo. Assim como em outras pesquisas locais, os dados aqui apresentados são apenas de grupo populacional específico, no caso, referenciados como suspeitos ou confirmados como portadores da infecção, não servindo para o enfoque acadêmico de inferências populacionais, mas muito importante para um olhar político-assistencial sobre a questão de conter a infecção e os consequentes danos causados pelo HTLV nesta região.

A essência do trabalho, iniciado em 2007, é acompanhar famílias dos pacientes de HTLV mantidos em atendimento no ambulatório do NMT, como uma ação de vigilância ao aparecimento de agravos clínicos nos familiares já confirmados portadores assintomáticos e ao controle dos negativos para HTLV nos testes iniciais, por retestagem periódica preventiva de futura soroconversão. Adicionalmente, pela busca ativa de novos infectados estendendo os escopos das famílias e pelo oferecimento de sorotestagem para transeuntes de logradouros públicos da capital paraense. Esse modelo permite uma visão assistencial coletiva de cada família e possivelmente traz os mais expressivos resultados na descoberta de portadores do HTLV se comparado com as investigações de outros grupos específicos.

Os 178 casos índices cujas famílias se dispuseram ser investigadas representa apenas 23,9 % dos que foram inscritos como casos iniciais com exames positivos para HTLV no ambulatório (n=745), ou seja, não tem sido favorável a aceitação da realização do exame por parte dos parentes dos infectados pelo vírus. Apesar disso, a presença do HTLV em mais da metade das famílias, 92 (51,7 %), e dentre todos os investigados, 51,4 % (317/611), além da elevada soropositividade entre comunicantes identificados por busca ativa, 32,1 % (139/433) ratifica a importância da transmissão intrafamiliar do HTLV e da investigação de familiares como a mais eficaz forma de descoberta de infectados comparativamente a outros resultados de prevalência do HTLV em grupos específicos.

Esse modelo de investigação baseado na agregação da infecção em famílias tem sido pouco registrado, mas a magnitude da descoberta do HTLV é sempre elevada nos relatos nacionais e internacionais, comprovando a alta prevalência nas famílias de portadores do vírus.

Em Benin, África ocidental, estudo realizado entre 1991 a 1995, acompanhando 138 familiares de 32 infectados identificados anteriormente em estudo epidemiológico na população, a taxa geral de prevalência encontrada foi de 27,5 %, 18 vezes maior que a taxa geral de infecção na população (HOUINATO *et al.*, 1998). Em áreas de alta endemicidade no Japão, foram identificadas prevalências mais elevadas, de 38,5 % nos familiares de infectados (KAJIYAMA *et al.*, 1986) e 47,7% nos familiares de gestantes portadoras de HTLV-1 (TAKE *et al.*, 1993). Nos familiares de 20 doadores de sangue soropositivos para HTLV-1 em Twain foi encontrada uma prevalência de 38,8 % (Lu *et al.*, 2001).

No Brasil, em Minas Gerais (MG) foram pesquisados 352 familiares de doadores de sangue soropositivos para HTLV-1 encontrando-se uma prevalência de 25,9 % (CATALAN-SOARES *et al.*, 2004). Em familiares de 43 gestantes portadoras detectadas em exame pré-natal a infecção foi encontrada em 32,5 % (14/43), em Salvador-Bahia (MELO *et al.*, 2014).

A pesquisa de prevalência intrafamiliar revela sempre um panorama de sobrepujamento incontestemente comparativamente as relatadas por estudos em outros grupos. Pode-se perceber isso comparando os resultados de estudos de prevalências do HTLV em investigações de grupos específicos nos últimos anos.

As prevalências mais recentes em gestantes, incluindo relatos nacionais e internacionais, tiveram uma variação de taxas entre 0,10 % (YAMADA *et al.*, 2014) e 24,2 % (OPALEYE *et al.*, 2016). Em doadores de sangue a variação foi de 0,07 (PINTO *et al.*, 2016) a 0,19 (NIAZI *et al.*, 2015). Em profissionais do sexo, de 2,0 (BERINI *et al.* em 2007) a 22,90 FORBI *et al.*, 2007. Em homens que fazem sexo com homens, de 0,07 % (PRESETYO *et al.*, 2014), e 2,9 % (LA ROSA *et al.*, 2009) e em UDIs portadores de HIV 19,1% (BERINI *et al.* em 2007).

Considerando todas as variações de prevalências em grupos específicos, expostas no parágrafo acima, a variação geral dos resultados seria de 0,10 e 22,90 %. Os estudos sobre HTLV intrafamiliar já referidos são expressivamente superiores, com taxas de prevalência entre 25,9 e 47,7 % nos comunicantes. Isso significa que ao ser descoberto um novo infectado por HTLV se encontra o “fio da meada” da agregação da infecção na maioria das famílias. Na ausência de programas de saúde coletiva voltados para controlar a

disseminação do vírus, a implementação dessa ação de busca de casos nas famílias pode ser importante pelo alto rendimento.

Dentre os 139 casos positivos encontrados nos 433 familiares submetidos a exames as proporções percentuais de comunicantes de HTLV-1 (32,0 %) e HTLV-2 (32,6 %) se assemelharam. A descoberta foi mais incidente no gênero feminino que no masculino numa proporção pouco superior a dois para um (2,1/1) e a média de idade foi significativamente superior nos soropositivos que nos soronegativos, resultados consistentes com outros achados no Brasil (DURADO *et al.* 2003; CATALAN-SOARES, *et al.*, 2005). O aumento da infecção com a idade ocorreria por soroconversão tardia de infecção adquirida ao nascer ou pelo risco cumulativo de novas infecções ao longo da vida (BLATTNER *et al.*, 1986; MURPHY *et al.*, 1991), aspectos que justificariam a investigação continuada dos casos negativos.

A transmissão do HTLV da mãe para o filho foi de 26,5 % neste trabalho, com proporções semelhantes de HTLV-1 e HTLV-2. No Peru, GOTUZZO *et al.*, 2000 observaram uma prevalência de 23,3 % (28/120) em filhos de mães infectadas com HTLV-1; Em MG, nos familiares de doadores de sangue, a prevalência geral entre mães e filhos foi de 20,9 % (CATALAN-SOARES *et al.*, 2004). Relato de HINO (2011) sobre o programa de prevenção de ATLL em Nagasaki, informa que a completa troca da amamentação por mamadeira reduziu transmissão vertical do HTLV-1 de 20,3% para 2,5% e mesmo na amamentação em curto prazo (<6 meses) essa redução (7,4% vs 2,5%) ainda foi significativa (HINO, 2011).

O risco da transmissão vertical é maior nas mães com carga proviral do HTLV-1 elevada no sangue periférico (TIENEN *et al.*, 2012). Recente enunciado de Percher *et al.*, (2016) supõe que fatores imunogenéticos dos hospedeiros, duração da amamentação e componentes do leite seriam fatores determinantes da transmissão vertical. Moriuchi *et al.* (2013) avaliaram que nos países em desenvolvimento a supressão da alimentação natural pela mama poderá resultar em aumento de risco para a mortalidade infantil. Outro estudo recente, concluiu que CTLs encontrados no leite materno são dirigidos para áreas específicas do intestino da criança, chamadas “placas de Peyer”, para compensar o sistema imunológico adaptativo ainda imaturo de recém-nascidos, a fim de protegê-lo contra riscos infecciosos orais constantes durante a fase pós-natal (CABINIAN *et al.*, 2016).

O benefício da prevenção do HTLV e das conseqüentes doenças pouco incidentes pela completa troca da amamentação natural por mamadeira é duvidoso em países onde de condição socioeconômica é baixa na maioria das nutrizes, como no Brasil. Além das perdas nutricionais e de fatores imunológicos protetores do leite materno, deve ser considerada a interferência no desenvolvimento psicomotor infantil por prejuízo da intimidade da criança com o corpo materno, incluindo o reflexo de sucção. O Ministério da Saúde brasileiro indica a supressão da amamentação como forma preventiva da transmissão vertical em nutrizes portadoras de HTLV, reconhecendo os riscos de perdas nutricionais recomenda alimentação alternativa para crianças sob risco de adquirir a infecção pelo leite materno. A limitação da amamentação em nutrizes assintomáticas (supostamente com baixa carga viral), por período restrito de um ou dois meses, poderia ser uma alternativa de proteção com baixo risco de infectar a criança, entretanto, essa escolha deveria ser feita pela própria nutriz após sua conscientização.

Alguns estudos sugerem que a transmissão vertical é mais prevalente no gênero feminino que no masculino (URETA-VIDAL *et. al.*, 1999; CATALAN-SOARES *et. al.*, 2004). Mas ao contrário, estudo no Japão concluiu que infecção por HTLV-1 é mais comum no gênero masculino até a idade de 20 anos quando a transmissão sexual do homem para a mulher se torna mais provável. Isto sugere que a transmissão de mãe para filho é mais comum no gênero masculino (ESHIMA *et. al.*, 2009). No presente estudo não houve diferença de gênero nos filhos infectados pela via vertical.

A transmissão horizontal entre casais apurada (44,4 %) foi significativamente mais frequente ( $p=0,0002$ ) que a transmissão vertical (26,5 %) com percentuais semelhantes entre HTLV-1 e HTLV-2 e efetivamente mais observada nos cônjuges femininos (54,3 %) que nos masculinos (32,1 %). Resultados divergentes têm sido relatados sobre qual a rota mais comum de transmissão do HTLV em diferentes regiões. A via vertical foi apontada como a principal por estudos em Nagasaki, Japão (HINO, 2011) e Zaire (LIU, *et al.*, 1994). Em Minas Gerais a principal via foi a sexual (CATALAN-SOARES *et al.*, 2004) com parâmetros semelhantes aos resultados deste trabalho, o que reforça a importância desse tipo de transmissão do HTLV no Brasil. É racional supor que o fator puramente geográfico nada tem a ver com essas diferenças, mas outros fatores socioculturais, econômicos e ambientais que afetam as famílias ou influenciam o comportamento humano,

sexual e de nutrizes, em sociedades tradicionais ou mais liberais, tornam-se importantes em avaliação conjunta com as formas de disseminação do HTLV.

O estudo dos fluxos de transmissão do HTLV realizado em cada grupo familiar geralmente define a direção e, algumas vezes, aponta o sentido de propagação da infecção. O sentido da transmissão do homem para a mulher prevaleceu significativamente sobre o inverso neste trabalho, algumas foram definidas pelos heredogramas, como aconteceu nos casos exemplificados nos resultados (Figuras 6 e 7), sendo na maioria das vezes definido pelo método que considera a ordem do primeiro investigado para respectivo cônjuge.

No Japão, após dez anos de observação, 60 % das mulheres foram infectadas quando os casos índices eram homens, em contrapartida, apenas de 0,1% a 1,0 % dos homens foram infectados quando os casos índices eram mulheres (KAJIYAMA *et al.*, 1986; GOTUZZO *et al.*, 2000). ROUCOUX *et al.*, 2005 após acompanhar 85 portadores de HTLV e seus cônjuges estáveis (> 6meses) avaliados bianualmente por 10 anos, concluiu que a incidência da transmissão sexual do HTLV-1 foi similar entre a do HTLV-2, e que a transmissão da mulher para o homem pode ser mais importante do que se pensava anteriormente.

Os recentes avanços de conhecimento quanto à presença de virions livres de células estarem envolvidos na infecção inicial do organismo pelo HTLV-1, supondo que a transmissão entre pessoas não seria necessariamente por contato celular (CORREIA *et al.*, 2010; NEJMEDDINE AND BANGHAM, 2010; VAN PROOYEN *et al.*, 2010; PIQUE & JONES, 2012; ALAIS, *et al.*, 2015), tem levantado questionamentos sobre como essa nova hipótese se ajustaria à realidade do que acontece na transmissão sexual, em razão das taxas significativamente mais altas do homem para mulher que da mulher para o homem (PAIVA & CASSEB 2014). Além da questão do sentido da transmissão entre casais, considerando que a transferência de material biológico, seja pelo sexo ou amamentação, se torna eficaz nas relações interpessoais estáveis (mais duradouras), resta-nos duas alternativas: Ou as duas formas de infecção inicial de uma pessoa existem, mas numa frequência preponderante da transferência de linfócitos sobre uma mínima de virions livres ou a transferência do HTLV livre encontra barreiras, ainda pouco esclarecidas, que não permitiriam a invasão do organismo em relações eventuais ou de curta duração. Neste caso, a diferença de eficiência da transmissão entre homem e mulher, supostamente seria

explicada pelo tempo de permanência maior do esperma na intimidade feminina que das secreções vaginais no pênis.

Como aproximadamente 90% dos portadores são assintomáticos e suas complicações mais conhecidas e estudadas ocorrem em cerca de apenas 5% dos infectados, a infecção é tradicionalmente relacionada a uma baixa morbidade (Brasil/MS, 2013). Embora com baixa morbidade, o HTLV ataca as pessoas infectadas de várias formas, algumas delas ainda pouco esclarecidas.

A diversidade de sintomas e diagnósticos encontrada entre os membros dos grupos familiares se enquadra no enunciado acima. Próximo de 40 % dos casos índices apresentava sintomas importantes e/ou persistentes, com predomínio dos dolorosos ou sensitivos, de desabilitação motora, disautonômicos e alterações cutâneas, entre os vários outros informados nos resultados. Em maior escala os sintomáticos apresentaram quadros neurológicos, dermatológicos e reumáticos; em menor proporção os oftálmicos, hemáticos e os consequentes a infestação helmíntica.

A presença de sintomas persistentes pode ser atribuída tanto pela infecção, como pelo elevado número de casos com mais de 40 anos (média de 45). Como se esperava, a expressiva maioria dos sintomáticos eram portadores de HTLV-1, 44 % nos casos índices e 9,9 % em comunicantes, com numerosas modalidades clínicas, nas quais diagnósticos bem definidos de doenças causadas pelo vírus e outras cujos sintomas poderiam também estar relacionadas (ou não) com a infecção do HTLV-1. Proporcionalmente, os portadores de HTLV-2 apresentaram frequência bem reduzida de sintomas, sem alguma entidade clínica definida como relacionada com a infecção em termos de causalidade.

A HAM/TSP foi a doença mais incidente ocorrendo em 7,2 % dos infectados por HTLV-1, índice de compatível com o padrões da literatura, mas outros doentes com quadros clínicos neurológicos persistentes que apresentaram exames de diagnóstico por imagem bem definidos como doenças degenerativas da coluna vertebral (degeneração de disco ou corpos vertebrais) precisam de melhor avaliação clínica quanto à participação causal do HTLV-1 que hospedam. Além desses, alguns tinham sintomas sempre presentes e não bem caracterizados, podendo representar formas iniciais de comprometimento neurológico pelo HTLV-1. Segundo Ribas & Melo (2002) o fato da doença se manifestar a partir da quarta década de vida, outras doenças degenerativas dificultam o diagnóstico da

HAM/TSP por apresentarem quadros clínicos semelhantes que exigem um bom diagnóstico diferencial.

Vale ressaltar que os pacientes neurológicos apresentaram diferentes cortejos clínicos quanto à progressão da desabilitação motora. A presença de doenças intervenientes nos mais idosos representa fator de confundimento nos diagnósticos. No entanto, ficou evidente uma mais rápida progressão nos definidos como HAM/TSP que naqueles portadores do vírus com diagnósticos de doenças degenerativas do sistema osteoneuromuscular (espondilopatias e artropatias crônicas), geralmente em pacientes com idade mais avançada, cuja média foi significativamente superior a dos doentes com HAM/TSP (Figura 3). Muitos dos diversos sintomas apresentados nos resultados desse trabalho estão associados aos casos de HAM/TSP que são os maiores frequentadores do ambulatório.

Metade dos casos de HAM/TSP adquiriu a infecção do HTLV-1 por transmissão parenteral (8/16). A via sexual e a vertical foram inferiores, sendo a última de forma significativa ( $p=0,0675$  e  $p=0,0269$ ). A definição da forma de infecção em 25 % dos casos não foi possível por negação ou dúvida quanto a transfusões de sangue, ou ausência de parentescos que definissem o fluxo nos respectivos grupos de família. Em uma família houve a ocorrência agregada de HAM/TSP em um par mãe/filha e outras duas ocorreu agregação com outros agravos provocados pelo HTLV-1 (Figuras 9 e 10). Nozuma *et al.* (2014) após estudar a evolução de 40 casos de HAM/TSP que tinham parentes com o mesmo agravo pelo HTLV-1 e 124 casos isolados, concluiu que agregação familiar da doença favorece a ocorrência de casos em idades mais jovens, mas a progressão da doença é mais lenta que nos casos isolados.

Entre as dermatopatias destaca-se a marcante frequência de xerose, muitas associadas aos portadores de HAM/TSP, mas também as Dermatites infectivas e Linfomas cutâneos que certamente foram provocadas pelo HTLV-1. Os três casos de DIH estão em acompanhamento em ambulatório de dermatologia e tiveram início na infância, embora dois diagnosticados tardiamente no início da idade adulta, um deles teve a descoberta da infecção pela busca ativa de comunicantes em sua família, na qual sua irmã de 34 anos é cadeirante devido a TSP/HAM. Existe relato de que a DIH pode também ter seu início na idade Adulta (MARAGNO *et al.* 2009).

Na Bahia, Silva *et al.* (2014) relataram que 50 % de 28 famílias estudadas apresentaram forte agregação de DIH e HAM/TSP e as duas doenças tiveram inícios ainda na infância e adolescência, o que julgaram excepcional por considerar que quase todos os relatos da literatura informam o início da HAM/TSP na idade adulta. A limitação do referido estudo, considerada pelos autores como principal, foi a fraca aceitação dos familiares para participar da investigação, atribuída ao baixo nível socioeconômico e de educação, sendo também, essa afirmativa a principal dificuldade encontrada para desenvolver o presente trabalho. Considerando que DIH e ATLL ocorrem através da transmissão vertical do HTLV-1, torna-se importante prevenir a transmissão por essa via (HLELA & BITTENCOURT, 2014).

As doenças linfoproliferativas ocorreram em parâmetros compatíveis com a literatura, presentes em 2,4 % dos infectados por HTLV-1 e representadas por quatro de Linfomas não Hodgkin (LNH), três cutâneos incluindo duas Micoses Fungoide e um com manifestação de Linfadenopatia, todos em tratamento oncológico, e mais dois casos de ATLL na forma leucêmica que tiveram desfecho por óbito. Ambos os casos de ATLL, assim como um dos casos de Micoose Fungoide, eram do mesmo agregado familiar com duas supostas vias iniciais de infecções por HTLV-1, no qual o histórico de “morte por câncer” é frequente (Figura 11). Estudos adicionais sobre divergência genética viral das duas possíveis infecções de HTLV-1 e sobre os alelos de HLA de integrantes das duas famílias agregadas devem ser realizados para confirmar o que racionalmente é suposto baseando-se no histórico e desenho do heredograma familiar. Além da não aquiescência de alguns familiares ainda não investigados, até o momento não podemos contar com uma disponibilidade tecnológica local para os estudos genéticos necessários.

Alguns relatos da literatura descreveram agrupamento familiar de casos de ATLL ou proliferações linfocítica malignas correlacionando-os com a via vertical, tipo de resposta imune e predisposição genética na família (WILKS *et al.* 1996; SHIMIZU *et al.* 1999). O diferencial na família da figura 11 é a quase certa coinfeção do agregado familiar por dois vírus (cepas de HTLV-1) procedentes de duas fontes de infecção.

Segundo YASHIKI *et al.*, (2001) os HLAs classe I (HLA-A\*26, HLA-B\*4002, HLA-B\*4006 e HLA-B\*4801) por incapacidade no reconhecimento peptídeos *Tax* do HTLV-1, causariam eventuais transformações e imortalizariam células infectadas. Por

outro lado, o gene HBZ está constantemente expresso em células de ATLL infectadas por HTLV-1 desempenhando um papel crítico na proliferação e transformação destas (MATSUOKA & GREEN, 2009).

Os casos índices são rotineiramente investigados visando o encontro de larvas de *S. stercoralis* (Ss) nas fezes, cuja presença ocorreu em 10 portadores de HTLV-1 e dois de HTLV-2. Três casos graves de hiperinfestação apresentaram perda de peso superior a 10 Kg e anemia parasitaria, severa em um deles, que chegou a receber duas transfusões de papa de hemácias. Dois tiveram que realizar retratamento com Ivermectina, em doses crescentes, por recidiva do encontro de larvas nas fezes, mas todos são mantidos em controle ambulatorial. O paciente mais velho (55 anos) é portador de TSP/HAM. Uma comunicante cujo resultado foi positivo para HTLV-1, faleceu por hiperinfestação de Ss em hospital geral de Belém; em pós-parto apresentou um quadro doloroso abdominal, hiperemético e perda de peso progressiva até um estado de caquexia; o seu diagnóstico foi apenas estabelecido pós-morte no hospital onde seu caso não chegou a ser relacionado com o HTLV-1. A falecida era comunicante da irmã também portadora de HTLV-1, mas não aceitou comparecer ao serviço nos seis meses entre a descoberta do vírus e seu óbito. No Canadá, mesmo diagnosticado e tratado adequadamente a hiperinfestação por estrogiloidíase levou ao êxito letal um imigrante portador de HTLV-1 (LIM *et al.* 2004; LEGACÉ-WIENS *et al.* 2007).

As queixas oculares estiveram presentes em número moderado, geralmente associadas aos sintomas neurológicos, mas apenas uma paciente já era diagnosticada e em tratamento para Uveíte quando foi descoberta como portadora do HTLV-1 por busca ativa pelo oferecimento de sorotestagem anti-HTLV-1/2 em logradouro público. A paciente manifestou Uveíte isolada de outros agravos, mas pertence à mesma família de portadora de HAM/TSP (Figura 10). As uveítes podem estar associadas ao a HAM/TSP ou em forma isolada nos infectados por HTLV-1 (MERLE *et al.*, 2002).

Ao estudar a infecção por HTLV de forma ampla percebe-se uma fabulosa complexidade sobre o comportamento versátil do vírus no organismo e reações orgânicas diversificadas dos hospedeiros, dependentes das suas constituições genéticas ou de como adquiriu o vírus, o que tem motivado estudos de enfoques diferenciados para explicar a diversidade de doenças ou quadros clínicos presentes nos infectados. Estudo molecular,

filogenético, de diferenciação celular, via de sinalização da patogênese, sobretudo de fatores virais que desencadeiam processos, de estimulação ou inibição, de substâncias químicas reguladoras da resposta imune do hospedeiro e fatores genéticos predisponentes ou protetores dessa ou daquela doença. Notadamente um enfoque que tem merecido atenção especial é a disseminação do vírus entre células e entre indivíduos, mas todos os avanços obtidos ainda não conseguiram explicar claramente o que de fato acontece.

Em paralelo com a pesquisa científica em laboratórios que detém tecnologia apropriada, o atendimento clínico depara-se com outras complexidades, como a presença de associações de doenças no mesmo paciente, concentração da infecção numa mesma família, agrupamento de uma mesma doença em mais de um integrante da família e a presença de doenças diferenciadas provocadas pelo mesmo vírus em vários indivíduos do mesmo grupo familiar, situações descritas nesse estudo que caracterizam a diversidade clínica proposta no objetivo.

Quem trabalha com HTLV no Brasil percebe que o conhecimento entre profissionais que atendem a saúde da população ainda é bastante restrito, assim como na população em geral, requisitando ativos esforços através de ações para esse esclarecimento. Quem escolher dedicar-se a um estudo acadêmico sobre HTLV encontrará um excessivo número de revisões que aumentam o número de suposições sobre questões ainda não explicadas relacionadas com a infecção. Enquanto isso, muitos aspectos aparentemente já definidos, sobre transmissão e morbidade do vírus em indivíduos, famílias e populações, têm sido escassamente explorados, como se o assunto da epidemiologia e o problema de saúde coletiva estivessem exauridos.

É surpreendente a informação contextualizada na última publicação do Ministério da Saúde brasileiro contrapondo a noção anterior de que as maiores prevalências brasileiras de HTLV eram encontradas nas regiões Norte e Nordeste (CARNEIRO-PROIETTI *et al.*, 2002; CATALAN-SOARES *et al.*, 2005) que agora seriam na região Sudeste e estado da Bahia, com as menores no Norte e Sul, aparentemente baseadas em publicação de Gonçalves *et al.*, 2010, que por sua vez referia dados de outra publicação mais antiga (GALVÃO-CASTRO *et al.*, 1997). Essa afirmação presumivelmente irreal, resultante de revisão sobre revisão, constante em um manual de esclarecimento nacional, pode expressar

apenas uma das várias “facetas” da ausência de atitudes apropriadas do governo brasileiro sobre a causa problemática enfrentada pelos que lidam com a questão do HTLV.

Algumas publicações relatam a redução de casos novos detectados nas zonas endêmicas brasileiras (DIAS-BASTOS *et al.*, 2010; VIANA *et al.*, 2014). A identificação desses casos permite medidas preventivas para interromper a disseminação do vírus. A inclusão de sorotestagem no controle pré-natal é fundamental para barrar a transmissão vertical, mas precisa de uma extensão da cobertura adequada, pelo menos nas áreas de maior endemicidade. A redução das soroprevalências em doadores de sangue (DIAS-BASTOS *et al.*, 2010) responsável pelos maiores índices de descoberta de casos novos, tem sido atribuída à exaustão de casos positivos no *pool* de doadores, aumentando os doadores contumazes e a redução de falsos positivos. Sobre a prevenção pela via sexual encontramos um vazio na busca de avaliações, sendo essa a principal via de disseminação no Brasil. Medidas preventivas que poderiam interferir contra a disseminação do HIV pelo sexo, são pouco utilizadas entre parceiros estáveis e, pelo menos, na região desse estudo, os programas estadual e municipal de doenças sexualmente transmissíveis não incluem ações específicas contra a disseminação do HTLV.

O elevado percentual de sintomáticos no ambulatório de assistência aos portadores de HTLV se justifica pela crescente demanda encaminhada por especialidades médicas. Até 2010, 72 % dos portadores matriculados no NMT eram doadores inabilitados em banco de sangue (DA COSTA, 2010) e até o final de 2015 esse percentual caiu para 65,8 %. A mudança no perfil das procedências se deve, por um lado a um trabalho de divulgação e parcerias com as especialidades reduzido o desconhecimento ainda existente sobre HTLV, e por outro, a notória diminuição de encaminhados do banco de sangue após uma suposta implantação de triagem epidemiológica mais rigorosa antes da doação e testagem sorológica, fator que também deve ser considerado nas avaliações de prevalência.

O esclarecimento completo sobre a infecção viral ocorre na consulta inicial aos pacientes do NMT, a fim de que possam prevenir a instalação ou complicações de doenças, comparecendo a consulta assim que apresentem qualquer dos esclarecidos sinais ou sintomas de uma doença relacionada com o vírus. Entre outras ações assistenciais complementares, procura-se identificar e convidar para a realização de exames os familiares expostos à cadeia de infecção do HTLV. A percepção do intrigante

comportamento do vírus em transmitir-se gera uma perspectiva favorável na atitude dos pacientes na convocação de familiares e o levantamento de questionamentos curiosos como: “Então é um vírus familiar?”, “O vírus é hereditário”. Afastadas as dúvidas de pessoas leigas, de fato temos que reconhecer que a transmissão do HTLV ocorre como se fosse um caráter da família que permanece nela incrustado, algumas vezes provocando danos irreparáveis.

Em pesquisa bibliográfica extensa realizada durante o presente estudo, houve dificuldade em achar relatos da mesma natureza e/ou com número expressivo de casos investigados. A complexidade observada sobre a ação do HTLV em organismos humanos, seja pelos mecanismos incomuns, formas e rotas diferenciadas de transmissão e diversidade dos agravos que resultam de um comportamento patogênico imprevisível do vírus, na causalidade de doenças diferentes entre um e outro hospedeiro, ficaram evidentes nos resultados obtidos. Tais resultados podem estabelecer parâmetros que norteiem as ações de um programa para assistência de portadores, prevenção primária da infecção e para o aconselhamento individual ou familiar objetivando o controle da disseminação local do HTLV.

## 9 - BIBLIOGRAFIA

ADEDAYO, A.O.; GRELL, G.A.C. AND BELLOT, P. Case Study: Fatal Strongyloidiasis associated with Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1 Infection. **Am J Trop Med Hyg.** v. 65, n.5, p. 650–651, 2001.

ALAIS, S.; MAHIEUX, R.; DUTARTRE, H. Viral Source-Independent High Susceptibility of Dendritic Cells to Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 Infection Compared to That of T Lymphocytes. **J Virol.** v 89, n 20, p 10580-90, 2015.

ANDO, Y.; EKUNI, Y.; MATSUMOTO, Y.; NAKANO, S.; SAITO, K.; KAKIMOTO, K.; TANIGAWA, T.; KAWA, M. AND TOYAMA, T. Long-term serological outcome of infants who received frozen–thawed milk from human T lymphotropic virus type-I positive mothers. **J Obstet Gynaecol Res.** v. 30, n. 6, p. 436–438, 2004.

ARANGO, C.; RUGELES, MT.; CONCHA, M.; BORRERO, I.I.; LAI, H.; LAI, S.; BERNAL, C.; BERNAL, E. Risk Factors for HTLV-I Mother to Child Transmission: Influence of Genetic Markers. **Braz J Infect Dis.** v. 2, n. 3, p. 135-142, 1998.

ARAÚJO, A.Q.C.; SILVA, M.T.T. The HTLV-1 neurological complex. **Lancet Neurology.** v 5, n. 12, p. 1068-76, 2006.

ASSONE, T.; PAIVA, A.; FONSECA, L. A. M.; CASSEB, J. Genetic markers of the host in persons living with HTLV-1, HIV and HCV infections. **Viruses.** v.8, n. 2, p. 38, 2016.

BALTIMORE, D. Viral RNA-dependent DNA polymerase. **Nature.** v. 226, n. 5252, p. 1209-11, 1970.

BAZARBACHI, A.; HERMINE O. Treatment of adult T cell leukemia/lymphoma: Current strategy and future perspectives. **Virus Research.** n. 78, p. 79–92, 2001.

BERINI, C.A.; PANDO, M.A.; BAUTISTA, C.T.; EIRIN, M.E.; MARTINEZ-PERALTA, L.; WEISSENBACHER, M.; AVILA, M.M. AND BIGLIONE, M.M. HTLV-1/2 Among High-Risk Groups in Argentina: Molecular Diagnosis and Prevalence of Different Sexual Transmitted Infections. **J Med Virol.** v 79, p 1914–1920, 2007.

BITTENCOURT, A. L. Vertical Transmission Of HTLV-I/II: A Review. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo.** v. 40, n. 4, 1998.

BITTENCOURT, A.L.; OLIVEIRA, M.F. - Dermatite infecciosa associada ao HTLV-I. Revisão. **Anais Brasileir Dermatol.** v. 76, n. 6, p. 723-732, 2001.

BLANK, A.; HERRERA, M.; LOURIDO, M.A.; RUEDA, R.; BLANK, M. Infective dermatitis in Colombia. **Lancet.** v. 346, n. 8976, p. 710, 1995.

BLATTNER, WA.; KALYANARAMAN, V.S.; ROBERT-GUROFF, M.; LISTER, T.A.; GALTON, D.A.; SARIN, P.S.; CRAWFORD, M.H.; CATOVSKY, D.; GREAVES, M.; GALLO, R.C. The human Type-C retrovirus, HTLV, in Blacks from the Caribbean region, and relationship to adult T-cell leukemia/lymphoma. **Int J Cancer.** v. 30, n .3, p.257-64, 1982.

BARMAK, K.; HARHAJ, E.; GRANT, C.; ALEFANTIS, T.; WIGDAHL, B. Human T cell leukemia virus type I-induced disease: pathways to cancer and neurodegeneration. **Minireview / Virology**, n. 308, p. 1–12, 2003.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. PROGRAMA NACIONAL DE DST E AIDS. **Guia do manejo clínico do HTLV. Ministério da Saúde**, 52 p.: il.: – Série A. Normas e Manuais Técnicos – (Série Manuais; n.3 – CN-DST e Aids); 2004.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. PROGRAMA NACIONAL DE DST E AIDS. **Guia do manejo clínico do HTLV. Ministério da Saúde**, 77 p. Normas e Manuais Técnicos – (Série Manuais; n.4 – CN-DST e Aids); 2013.

CABINIAN, A.; SINSIMER, D.; TANG, M.; ZUMBA, O.; MEHTA, H.; TOMA, A.; SANT'ANGELO, D.; LAOUAR2, Y.; LAOUAR, A. Transfer of Maternal Immune Cells by Breastfeeding: Maternal Cytotoxic T Lymphocytes Present in Breast Milk Localize in the Peyer's Patches of the Nursed Infant. **Plos One**.journal.pone.0156762 June 10, 2016

CABRAL, F.; ARRUDA, L.B.; DE ARAÚJO, M.L.; MONTANHEIRO, P.; SMID, J.; DE OLIVEIRA, A.C.; DUARTE.; A.J.; CASSEB, J. Detection of human T-cell lymphotropic virus type 1 in plasma samples. **Virus Res.** v. 163, n. 1, p. 87-90, 2011.

CADELIS, G.; EHRET, N.; DA CUNHA, S.; DRANEBOIS, S.; SAILLARD, E. Parasitic pneumonia and HTLV-1 infection. **Rev Mal Respir.** v. 31 p. 867-70, 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2014>.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC) and the U.S.P.H.S. Working Group. Guidelines for counseling persons infected with human T lymphotropic virus type I (HTLV-I) and type II (HTLV-II) infection. **Ann Intern Med.** [S.l.], v. 118, p. 448-54, 1993.

CALATTINI, S.; CHEVALIER, S. A.; DUPREZ, R.; BASSOT, S.; FROMENT, A.; MAHIEUX R.; GESSAIN A. Discovery of a new human T-cell lymphotropic virus (HTLV-3) in Central Africa. **Retrovirology.** 2:30 doi:10.1186/1742-4690-2-30, 2005.

CARNEIRO-PROIETTI, A. B. F.; RIBAS, J.G.R.; CATALAN-SOARES, B.C.; MARTINS, M.L.; BRITO-MELO, G.E.A.; MERTINS-FILHO, A.O.; PINHEIRO, S.R.; ARAÚJO, A.Q.C.; GALVÃO-CASTRO, B.; OLIVEIRA, M.S.P.; GUEDES, A.C.; PROIETTI, F.A. Infecção e doença pelos vírus linfotrópicos humanos de células T (HTLV-I/II) no Brasil. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 35 n. 5; 2002.

CARNEIRO-PROIETTI, A. B. F. Cadernos Hemominas: HTLV. **Fundação Hemominas, BH.** 4ª edição, Capítulo 5, P115-137, 2006.

CARNEIRO-PROIETTI, A. B. F.; AMARANTO-DAMASIO, M. S.; LEAL-HORIGUCHI, C. F.; BASTOS, R. H. C.; SEABRA-FREITAS, G.; BOROWIAK, D. R.; RIBEIRO, M. A.; PROIETTI, F. A.; FERREIRA, A. S. D.; MARTINS, M. L. Mother-to-child transmission of Human T- Cell Lymphotropic Viruses-1/2: what we know, and what are the gaps in understanding and preventing this route of infection. **J Pediatric Infect Dis Soc.**, v.3, Supl. 1, p. S24-S29, 2014.

CARNEIRO-PROIETTI, A. B. F. Cadernos Hemominas: HTLV. **Fundação Hemominas, BH.** 6ª edição, Capítulo 5, P115-137, 2015.

CASTRO-COSTA, C.M.; ARAÚJO, A.Q.; BARRETO, M.M.; TAKAYANAGUI, O.M.; O.M.; SOHLER, M.P.; SILVA, E.L.; PAULA, S.M.; ISHAK, R.; RIBAS, J.G.; ROVIROSA, L.C.; CARTON, H.; GOTUZZO, E.; HALL, W.W.; MONTANO, S.; MURPHY, E.L.; OGER, J.; REMONDEGUI, C.; TAYLOR, G.P. Proposal for diagnostic criteria of tropical spastic paraparesis/HTLV-I-associated myelopathy (TSP/HAM). **AIDS Res Hum Retroviruses.** v. 22, n. 10, p. 931-5. 2006.

CASTILLO, J. J. AND BELTRAN, B. E. Not All Aggressive Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma Subtypes Are Created Equal, **J Clin Oncol.** v 30, n 28, p 242, 2012.

CATALAN-SOARES, B. C.; PROIETTI, F. A.; CARNEIRO-PROIETTI, A. B. F. Human T-cell lymphotropic viruses (HTLV) in the last decade (1990-2000): epidemiological aspects. **Rev Bras Epidem.** v. 4, n. 2, 2001.

CATALAN-SOARES, B.; CARNEIRO-PROIETTI, A.; PROIETTI, F.; GRUPO INTERDISCIPLINAR DE PESQUISAS EM HTLV. Vírus-T linfotrópico humano em familiares de candidatos a doação de sangue soropositivos: disseminação silenciosa. **Rev Panam Salud Públ.** v. 16, n. 6, p. 387-394, 2004.

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

CATALAN-SOARES, B.C.; CARNEIRO-PROIETTI, A.B.; DA FONSECA, F.G.; CORREA-OLIVEIRA, R.; PERALVA-LIMA, D.; PORTELA, R.; RIBAS, J.G. GONÇALVES DU; Interdisciplinary HTLV Research Group (GIPH), Proietti FA. HLA class I alleles in HTLV-1-associated myelopathy and asymptomatic carriers from the Brazilian cohort GIPH. **Med Microbiol Immunol.** v 198, n 1, p 1-3, 2009.

CATERINO-DE-ARAÚJO, A.; SACCHI, C.T.; GONÇALVES, M.G.; CAMPOS, K.R.; MAGRI, M.C.; ALENCAR, W.K.; GROUP OF SURVEILLANCE AND DIAGNOSIS OF HTLV OF SO PAULO (GSUDIHTLV-SP). Short Communication: Current Prevalence and Risk Factors Associated with Human T Lymphotropic Virus Type 1 and Human T Lymphotropic Virus Type 2 Infections Among HIV/AIDS Patients in São Paulo, Brazil. **AIDS Res Hum Retroviruses.** v, 31n. 5, p. 543-9, 2015.

CORREIA, A.M.P.; SACHSE, M.; STÉPHANIE GUADAGNINI, S.; VALENTINA ROBBIATI, V.; LASSERRE, R.; GESSAIN, A.; GOUT, O.; ALCOVER, A & THOULOZE. M.I. Biofilm-like extracellular viral assemblies mediate HTLV-1 cell-to-cell transmission at virological synapses. **Nature Medicine.** v. 16, n. 1, 2010

CULLEN, B.R., Mechanism of action of regulatory proteins encoded by complex retroviruses. **Microbiol Rev.** v. 56, n. 3, p. 375–394, 1992 TILLMANN *et al.*, 1994.

DA COSTA. Transmissão Intrafamiliar do HTLV: Investigação sorológica em familiares de pacientes acompanhados no Ambulatório do Núcleo de Medicina Tropical da UFPA. 2010, 125 p. Dissertação (Mestrado em Doenças Tropicais) - Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais - PPGDT, Universidade Federal do Pará, 2010.

DA COSTA. C.A.; FURTADO, K.C.; FERREIRA, L.S.; ALMEIDA, D.S.; LINHARES, A. C.; ISHAK, R.; VALLINOTO, A.C.; LEMOS, J.A.; MARTINS, L.C.; ISHIKAWA, E.A.; SOUSA, R.C.; SOUSA, M.S. Familial transmission of human T-cell lymphotropic virus: silent dissemination of an emerging but neglected infection. **PLoS Negl Trop Dis.** v.7, n.6: e2272. 2013.

DIAS-BASTOS, M.R.; OLIVEIRA, C.D.; CARNEIRO-PROIETTI, A.B. Decline in prevalence and asymmetric distribution of human T cell lymphotropic virus 1 and 2 in blood donors, State of Minas Gerais, Brazil, 1993 to 2007. **Rev Soc Bras Med Trop.** v 43, n 6, p 615-9, 2010.

DOURADO, I.; ALCANTARA, L.C.J.; BARRETO, M.L.; TEIXEIRA, M.G.; GALVÃO-CASTRO, B.G. HTLV- I in the General Population of Salvador, Brazil: A City With African Ethnic and Sociodemographic Characteristics **J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.** v. 34, n. 5, 2003.

EDLICH, R.F.; ARNETTE, J.A.; WILLIAMS, F.M. Global epidemic of human T-cell lymphotropic virus type-I (HTLV-I). **J Emerg Med.** v. 18, n. 1, p. 109-119, 2000.

ESHIMA, N.; IWATA, O.; IWATA S.; TABATA, M.; HIGUCHI, Y.; MATSUSHI, T.; KARUKAYA, S. Age and gender specific prevalence of HTLV-1. **J Clin Virol.** v 45, n. 2, p. 135-8, 2009.

FEUER, G. AND GREEN, PL. Comparative biology of human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) and HTLV-2. **Oncogene,** n. 24, p. 5996–6004. 2005.

FORBI, J. C.; ODETUNDE, A. B. Human T-cell lymphotropic virus in a population of pregnant women and commercial sex workers in South Western Nigeria. **Afr Health Sci.** v. 7, n. 3, p. 129-132, 2007.

FUJIYOSHI, T.; LI, H.C.; LOU, H.; YASHIKI, S.; KARINO, S.; ZANINOVIC, V.; ONEGLLO, S.G.; CAMACHO, M.; ANDRADE, R.; HURTADO, L.V.; GOMEZ, L.H.; DAMIANI, E.; CARTIER, L.; DIPIERRI, J.E.; HAYAMI, M.; SONODA, S.; TAJIMA K. Characteristic distribution of HTLV type I and HTLV type II carriers among native ethnic groups in South America. **AIDS Res Hum Retroviruses.** v. 15, n. 14, p. 1235-9, 1999.

FURTADO, K. C. Y. O.; COSTA, C. A.; FERREIRA, L. S. C.; MARTINS, L. C.; LINHARES, A. C.; ISHIKAWA, E. A. Y.; BATISTA, E. J. O.; SOUSA, M. S. Occurrence of strongyloidiasis among patients with HTLV-1/2 seen at the outpatient clinic of the Núcleo de Medicina Tropical, Belém, State of Pará, Brazil. **Rev Soc Bras Med Trop.** v. 46, n. 2, p. 241-243, 2013.

GABET, A.S.; MORTREUX, F.; TALARMIN, A.; YVES PLUMELLE, LECLERCQ, I.; LEROY, A.; GESSAIN, A.; CLITY, E.; JOUBERT, M. AND WATTEL, E. High circulating proviral load with oligoclonal expansion of HTLV-1 bearing T cells in HTLV-1 carriers with strongyloidiasis. **Oncogene**. v. 19, p. 4954-4960, 2000.

GALLO, R.C. The discovery of the first human retrovirus: HTLV-1 and HTLV-2. **Retrovirology**, n. 2, p.17, 2005.

GALVÃO-CASTRO, B.; LOURES, L.; RODRIQUES, L.G.; SERENO, A.; FERREIRA JÚNIOR, O.C.; FRANCO, L.G.; MULLER, M.; SAMPAIO, D.A.; SANTANA, A.; PASSOS, L.M; PROIETTI F. Distribution of human T-lymphotropic virus type I among blood donors: a nationwide Brazilian study. **Transfusion**. v. 37 n. 2 p. 242-3. 1997

GESSAIN, A.; VERNANT, L.; MAURS, F.; BARIN, O.; GOUT, A.; CALENDER AND G. DE THÉ. Antibodies to Human T-Lymphotropic Virus Type-I in Patients with Tropical Spastic Paraparesis. **Lancet**. v. 2, n. 8452, p. 407-10, Aug 1985

GESSAIN, A.; MEERTENS, L. AND MAHIEUX, R. Molecular Epidemiology of Human T Cell Leukemia/Lymphoma Viruses Type 1 and Type 2 (HTLV1/2) and Related Simian Retroviruses (STLV-1, STLV-2 and STLV-3). In **The Molecular Epidemiology of Human Viruses by Thomas Leitner**, Boston: Kluwer Academic Publishers, 2002. Chapter 7, p. 121-165.

GESSAIN, A. AND MAHIEUX, R. HTLV-1 and associated adult T-cell leukemia/lymphoma. **Rev Clin Exp Hematol**. v 7, n 4, p 336-61 2003

GESSAIN, A.; CASSAR, O. Epidemiological aspects and world distribution of HTLV-1 infection. **Front Microbiol**. v. 3, Article 388, 2012. Disponível em: [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org)  
Acesso em: 15 jun 2016.

GONÇALVES, D. U.; PROIETTI, F. A.; RIBAS, J.G.R.; ARAÚJO, M. G.; PINHEIRO, S. R.; GUEDES, A. C.; CARNEIRO-PROIETTI, A. B. F. Epidemiology, treatment, and prevention of human T-Cell Leukemia Virus Type 1 – Associated diseases. **Clin Microbiol Rev**. v. 23, n. 3, p. 577-589, 2010.

GOON, P. K. C. & BANGHAM C. R. M. Interference with immune function by HTLV-1. **Clin Exp Immunol**. v. 137, p. 234-236, 2004.

GOTUZZO, E.; ARANGO, C.; DE QUEIROZ-CAMPOS, A.; ISTÚRIZ, R.E. Human T-cell lymphotropic virus-I in Latin America. **Infect Dis Clin North Am**. v 14, n. 1, p. 211-39, 2000.

GOUT, O.; BAULAC, M.; GESSAIN, A.; SEMAH, F.; SAAL, F.; PÉRIÈS, J.; CABROL, C.; FOUCAULT-FRETZ, C.; LAPLANE, D.; SIGAUX, F. Rapid development of myelopathy after HTLV-I infection acquired by transfusion during cardiac transplantation. **N Engl J Med**. v. 322, n. 6, p. 383-8, 1990.

HALL, W.W.; ISHAK, R.; ZHU S.W.; NOVOA, P.; EIRAKU, N.; TAKAHASHI, H.; FERREIRA, M. C.; AZEVEDO, V.; ISHAK, M.O.; FERREIRA, O.C.; MONKEN, C.; KURATA, T. Human T lymphotropic virus type II (HTLV-II): epidemiology, molecular properties, and clinical features of infection. **J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.** v. 13 Suppl 1, p. 204-14, 1996

HINO, S. Establishment of the milk-borne transmission as a key factor for the peculiar endemicity of human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1): the ATL Prevention Program Nagasaki. **Proc. Jpn. Acad.**, Ser. B 87, 2011.

HIRATA, T.; UCHIMA, N.; KISHIMOTO, K.; ZAHA, O.; KINJO, N.; HOKAMA, A.; SAKUGAWA, H.; KINJO, F. AND FUJITA, J. Impairment Of Host Immune Response Against Strongyloides Stercoralis By Human T Cell Lymphotropic Virus Type 1 Infection. **Am J Trop Med Hyg.** v. 74, n. 2, p. 246-249, 2006.

HLELA, C. & BITTENCOURT, A. Infective Dermatitis Associated with HTLV-1 Mimics Common Eczemas in Children and May Be a Prelude to Severe Systemic Diseases. **Dermatol Clin.** v.32, p. 237–248. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.det.2013.11.006>

HOUINATO, D.; VERDIER, M.; PREUX, P.M.; R JOSSE, R.; LETENNEUR, L.; AYED, Z.; AVOD, G.; MASSIT, B.; BOUTROS-TONI, F.; DENIS, F.; ZOHOON, T.; SALAMONC, R AND DUMAS, M. Intrafamilial clustering and 4-year follow-up of asymptomatic human T-cell leukaemia virus type I (HTLV-I) infection in Benin (West Africa). **Int J Epidemiol**, n. 27, p.146-152, 1998.

ISHAK, R.; VALLINOTO, A.C.R.; AZEVEDO, V.N.; ISHAK, M.O.G. Epidemiological aspects of retrovirus (HTLV) infection among Indian populations in the Amazon Region of Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 19, n. 4, p. 901-914, 2003.

ISHIHARA, M.; ARAYAZ, N.; SATOZ, T.; SAICHI, N.; FUJII, R.; YAMANO, Y.; UEDA, K. A plasma diagnostic modelo of human T-cell leukemia vírus-1 associated myelopathy. **Ann Clin Transl Neurol**, v.2, n.3, p.231-240, 2015.

IWAHARA, Y.; TAKEHARA, N.; KATAOKA, R.; SAWADA, T.; OHTSUKI, Y.; NAKACHI, H.; MAEHAMA, T.; OKAYAMA, T.; MIYOSHI, I. Transmission of HTLV-I to rabbits via semen and breast milk from seropositive healthy persons. **Int J Cancer.** v. 45, n. 5, p. 980-3, 1990.

IZUMO, S. Neuropathology of HTLV-1-associated myelopathy (HAM/TSP): The 50th Anniversary of Japanese Society of Neuropathology. **Neuropathology.** v. 30, n 5, p. 480-5, 2010.

JEFFERY, K.J.; USUKU, K.; HALL, S.E.; MATSUMOTO, W.; TAYLOR, G.P.; PROCTER, J., BUNCE, M.; OGG, G.S.; WELSH, K.I.; WEBER, J.N.; LLOYD, A.L.; NOWAK, M.A.; NAGAI, M.; KODAMA, D.; IZUMO, S.; OSAME, M.; BANGHAM, C.R. HLA alleles determine human T- **Proc Natl Acad Sci.** USA, v. 96, n. 7, p. 3848–3853, 1999.

JÖGEDA, E.L.; AVI R.; PAUSKAR, M.; KALLAS, E.; KARKI, T.; DES JARLAIS, D.; UUSKÜLA, A.; LUTSAR, I.; HUIK, K. Human T-lymphotropic virus types 1 and 2 are rare among intravenous drug users in Eastern Europe. **Infect Genet Evol.** v. 17n. 43, p. 83-85, 2016.

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

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

KANNAGI, M.; OHASHI, T.; HANABUCHI, S.; KATO; H.; KOYA, Y.; YOSHIKI, T. Induction of HTLV-I-infected T lymphoproliferative disease in animal models and its immunological aspects. **Leukemia**, 14, 551, 2000b

KAWATA, S.; ARIUMI Y.; SHIMOTOHNO, K. p21(Waf1/Cip1/Sdi1) prevents apoptosis as well as stimulates growth in cells transformed or immortalized by human T-cell leukemia virus type 1-encoded tax. **J Virol.** v. 77, n. 13, p. 7291-9, 2003

KRÄMER, A.; MALONEY, E.M.; MORGAN, O.S.; RODGERS-JOHNSON, P.; MANNS, A.; MURPHY, E.L.; LARSEN, S.; CRANSTON, B.; MURPHY, J.; BENICHO, J. Risk factors and cofactors for human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I)-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) in Jamaica. **Am J Epidemiol.** v.142, n.11, p.1212-20, 1995.

KATO, T; ASAHARA, H; KUROKAWA, M. S.; FUJISAWA, K.; HASUNUMA, T.; HAJIME INOUE, H.; TSUDA, M.; SHIGERU TAKAHASHI, S.; MOTOKAWA, S.; SUMIDA, T.; NISHIOKA, K. HTLV-I env protein acts as a major antigen in patients with HTLV-I-associated arthropathy. **Clin Rheumatol.** v. 23, n. 5 p.400-409, 2004.

LAGRENADE, L. HTLV-I-associated infective dermatitis: past, present, and future. **J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.** v. 13, n. 1, p. 42-S49, 1996.

LAGRENADE, L.; MANNS, A.; FLETCHER, V.; DERM, D.; CARBERRY, C.; HANCHARD, B.; MALONEY, E.M.; CRANSTON, B.; WILLIAMS, N.P.; WILKS, R.; KANG, E.C.; BLATTNER, W.A. Clinical, pathologic, and immunologic features of human T-lymphotropic virus type I-associated infective dermatitis in children. **Arch Dermatol.** v. 134, n. 4, p. 439-44, 1998.

LAMBERTUCCI, J.R.; LEO, F.C.C.; BARBOSA, A.J.A. Gastric strongyloidiasis and infection by the human T cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1). **Rev Soc Bras Med Trop.** Uberaba. v. 36, n. 4, 2003.

LA ROSA, A. M.; ZUNT, J. R.; PEINADO, J. LAMA, J. R.; TON, T. G. N.; SUAREZ, L.; PUN, M.; CABEZAS, C.; SANCHEZ, J. Retroviral infection in Peruvian men Who have sex whith men. **Clin Infect Dis**, v. 49, p. 112-7, 2009.

LE BLANC, I.; GRANGE, M.P.; DELAMARRE, L.; ROSENBERG, A.R.; BLOT, V.; PIQUE, C.; DOKHÉLAR, M.C. HTLV-1 structural proteins. **Virus Research**. v. 78, n. 1/2, p. 5-16, 2001.

LEE, R.A. AND SCHWARTZ, R.A. Human T-lymphotropic virus type 1-associated infective dermatitis: A comprehensive review. **J Am Acad Dermatol**. v. 64, n. 1, p. 153-159, 2011.

LAGACÉ-WIENS, P.R.; HARDING, G.K. A Canadian immigrant with coinfection of *Strongyloides stercoralis* and human T-lymphotropic virus 1. **CMAJ**. v. 8177, n. 5, p. 451-3, 2007.

LIM, S.; KATZ, K.; KRAJDEN, S.; FUKSA, M.; KEYSTONE, J.S.; KAIN, K.C. Complicated and fatal *Strongyloides* infection in Canadians: risk factors, diagnosis and management. **Canad Med Assoc Lice**. v. 171, n. 5, p. 479-484, 2004.

LIU, H.F.; VANDAMME, A.M.; KAZADI, K.; CARTON, H.; DESMYTER, J.; GOUBAU, P. Familial transmission and minimal sequence variability of human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) in Zaire. **AIDS Res Hum Retrov**. v. 10, n. 9, p. 1135-42, 1994.

LOWIS, G.W.; SHEREMATA, W.A.; MINAGAR, A. Epidemiologic features of HTLV-II: serologic and molecular evidence. **Ann Epidemiol**. v 12, n 1, p 46-66, 2002.

LU, S.C.; KAO, C.L.; CHIN, L.T.; CHEN, J.W.; YANG, C.M.; CHANG, J.H.; HSU, S.C.; CHAN, A.C.H.; CHEN, B.H. Seroprevalence and demographic characteristics of HTLV-1 among blood donors in Taiwan: 1996-1999. **Intern J Hematol**. v. 74, p.333-337, 2001.

MAGHSUDLU, M.; SAFABAKHSH, H.; JAMILI, P. Seroepidemiology of human T-cell lymphotropic virus type-I in blood donors of Northeastern Iran, Sabzevar. **Asian J Transfus Sci**. v 9, n 2, p 203-6, 2015.

MAHIEUX, R. and GESSAIN, A. I. "New human retroviruses: HTLV-3 and HTLV-4". **Revue Médecine Tropicale**, v. 65, n. 6, p. 525-528. 2005.

MAHIEUX, R.; GESSAIN, A. The human HTLV-3 and HTLV-4 retroviruses: New members of the HTLV family. **Pathol Biologie**. v. 57, n. 2, p. 161-6, 2009.

MAHIEUX, R. A vaccine against HTLV-1 HBZ makes sense. **Blood**. v 126, n 9, p 1052-3, 2015

MALONEY, E.M.; CLEGHORN, F.R.; MORGAN, O.S.; RODGERS-JOHNSON, P.; CRANSTON, B.; JACK, N.; BLATTNER, W.A.; BARTHOLOMEW, C.; MANNING, A. Incidence of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) in Jamaica and Trinidad. **J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol**. v. 17, n. 2, p.167-170, 1998.

MANEL, N.; BATTINI, J.L.; SITBON, M. Human T cell leukemia virus envelope binding and virus entry are mediated by distinct domains of the glucose transporter GLUT1. **J Biol Chem**. v. 280, n. 32, p. 29025-9, 2005

- MANI, K.S.; LMANI, A.J.; MONTGOMERY, R.D. A spastic paraplegic syndrome in South India. **J Neurol Sci** , v.9, p.179-199, 1969.
- MARAGNO, L.; CASSEB, J.; FUKUMORI, L.M.; SOTTO, M.N.; DUARTE, A.J.; FESTA-NETO, C.; SANCHES, J.A. Human T-cell lymphotropic virus type 1 infective dermatitis emerging in adulthood. **Int J Dermatol** v. 48, n. 7, p. 723-30, 2009
- MARANO, G.; VAGLIO, S.; PUPELLA, S.; FACCO, G.; CATALANO, L.; PICCININI,V.; LIUMBRUNO, G.M. AND GRAZZINI, G. Human T-lymphotropic virus and transfusion safety: does one size fit all? **TRANSFUSION**, Volume 00, p. 1-11, 2015.
- MATSUOKA, M & JEANG, K.T. Human T-cell leukaemia virus type 1 (HTLV-1) infectivity and cellular transformation. **Nature Rev Cancer**. v. 7, n. 4, p. 270-80, 2007.
- MATSUOKA, M.; GREEN, P.L. The HBZ gene, a key player in HTLV-1 pathogenesis. **Retrovirology**, v. 6, n. 71, p. 1-8, 2009.
- MATSUOKA, M. AND JEANG, K.T. Human T cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) and leukemic transformation: viral infectivity, Tax, HBZ, and therapy. **Oncogene**. v. 30, n.12, p. 1379–1389, 2011.
- MELLO, M. A.; CONCEIÇÃO, A. F.; SOUSA, S. M.; ALCÂNTARA, L. C.; MARIN, L. J.; RAIOL M., R. S.; BOA-SORTE, N.; SANTOS, L. P.; ALMEIDA, M. C.; GALVÃO, T. C.; BASTOS, R. G.; LÁZARO, N.; GALVÃO-CASTRO, B.; GADELHA, S. R. HTLV-1 in pregnant women from the Southern Bahia, Brazil: a neglected condition despite the high prevalence. **Virol J.**, v. 13, p. 11-28, 2014.
- MERLE, H.; CABRE, P.; OLINDO, S.; MERLE, S.; SMADJA, D. Ocular lesions in 200 patients infected by the human T-cell lymphotropic virus type 1 in martinique (French West Indies). **Ame J Ophthalm**. v. 134 , n. 2 , p. 190 – 195, 2002.
- MIURA, T.; FUKUNAGA, T.; IGARASHI, T.; YAMASHITA, M.; IDO, E.; FUNAHASHI, S.; ISHIDA, T.; WASHIO, K.; UEDA, S. AND HASHIMOTO, K. Phylogenetic subtypes of human T-lymphotropic virus type I and their relations to the anthropological background. **Proc Natl Acad Sci**. v. 91, p. 1124-1127, 1994.
- MIYOSHI, I.; KUBONISHI, I.; YOSHIMOTO, S.; AKAGI, T.; OHTSUKI, Y.; SHIRAISHI, Y.; NAGATA, K.; HINUMA, Y. Type C virus particles in a cord T-cell line derived by co-cultivating normal human cord leukocytes and human leukaemic T cells. **Nature**, v. 294, p. 770-771. 1981.
- MOLGO, M.; GIESEN, L.B.; GIACAMAN, M.M. AND GONZALEZ, S. Cutaneous manifestations of Infection by HTLV-1. **P I E L**(Barcelona). v. 27, n. 6, p. 327 – 332, 2012.
- MONTEIRO, D. L.; TAQUETTE, S. R.; SODRÉ BARMPPAS, D. B.; RODRIGUES, N. C.; TEIXEIRA, S. A.; VILELLA, L. H.; BÓIA, M. N.; TRAJANO, A. J. **PloS Negl Trop Dis.**, v.8, n.9, e 3146, 2014.

MORGAN, O.S.; MORA, C.; ROGERS-JOHNSON, P.; CHAR, G. HTLV-I and polymyositis in Jamaica. *Lancet*, n. 8673, p.1184-1187, 1989.

MORIUCHI M AND MORIUCHI H. Seminal Fluid Enhances Replication of Human T-Cell Leukemia Virus Type 1: Implications for Sexual Transmission **J Virol.** v 78, n 22, p 12709–12711, 2004.

MORIUCHI, H.; MASUZAKI, H.; DOI, H. KATAMINE, S. Mother-to-child transmission of human T-cell Lymphotropic Virus Type 1. **Ped Infect Dis Journal**, v. 32, n. 2, p. 175-77, 2013.

MUELLER, N. The epidemiology of HTLV-I infection. **Cancer Causes Control.** v. 2, n. 1, p. 37-52, 1991.

MURPHY, E.L. Infection with human T-lymphotropic virus types-1 and -2 (HTLV-1 and -2): Implications for blood transfusion safety. **Transfus Clin Biol.** v 23, n 1, p 13-9, 2016.

NAKADA, K.; KOHAKURA, M.; KOMODA, H. High incidence of HTLV antibody in carriers of *Strongyloides stercoralis*. **The Lancet.**, v. 17, p. 633, 1984.

NEELY, S.M. Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma. **West J Med.** v. 150, n. 5, p. 557-561; 1989.

NIAZI, S,K.; BHATTI, F,A.; SALAMAT, N. Seroprevalence of Human T-Cell Lymphotropic Virus-1/2 in Blood Donors in Northern Pakistan: Implications for Blood Donor Screening. **J Coll Physicians Surg Pak.** v. 25, n. 12, p. 874-7, 2015.

NICOT, C.; HARROD, R.L.; CIMINALE, V. AND FRANCHINI, G. Human T-cell leukemia/ lymphoma virus type 1 nonstructural genes and their functions. **Oncogene.** 24, p. 6026–6034, 2005.

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

NISHIOKA, K; MARUYAMA, I; SATO, K; KITAJIMA. I; NAKAJIMA, Y; OSAME, M. Chronic inflammatory arthropathy associated with HTLV-I. **Lancet.** v. 333, n. 8635 p. 441, 1989.

NISHIOKA, K. HTLV-I arthropathy and Sjogren syndrome. **J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.** Review 13, p.57-62. 1996

NOBRE, V.; GUEDES, A.C.M.; PROIETTI, F.A.; STANCIOLLI, E.; MARINA LOBATO MARTINS, M.L.; SERUFO, J.C.; ANTUNES, C.M.; GROSSI, M.A.; LAMBERTUCCI, J.R. Lesões dermatológicas em pacientes infectados pelo vírus linfotrópico humano de células T do tipo 1 (HTLV-I). **Rev Soc Bras Med Trop.** v. 38, n. 1, p. 43-52, 2005.

NOZUMA, S.; MATSUURA, E.; MATSUZAKI T.; WATANABE, O.; KUBOTA, R.; IZUMO, S.; TAKASHIMA, H. Familial clusters of HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. **PLoS One.** v. 9, n. 5, p. e86144, 2014

ONO, A.; MOCHIZUKI, M.; YAMAGUCHI, K.; MIYATA, N.; TOSHIKI WATANABE, T. Increased number of circulating HTLV- 1 infected cells in peripheral blood mononuclear cells of HTLV- 1 uveitis patients: a quantitative polymerase chain reaction study. **Br J Ophthalmol**. v.79, n.3, p.270-276, 1995.

OPALEY, O. O; IGBOAMA, M. C.; OJO, J. A.; ODEWALE, G. Seroprevalence of HIV, HBV, HCV, and HTLV among pregnant women in Southwestern Nigeria. **J. Immunoassay Immunochem**, v.37, v.1, p.29-42, 2016.

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 (8488), p. 1031–1032, 1986.

OSAME M. Review of WHO Kagoshima meeting and diagnostic guidelines for HAM/TSP. in: Blattner WA. **Human Retrovirology: HTLV**, New York: Raven, 1990. p. 191-197, 1990.

OSAME M. HTLV-I and HTLV-II. In NATH, Navindra, **Clin Neurovirol**, Bethesda, Maryland : Informa Health Care, 2003. p. 297-307.

PAIVA, A.; CASSEB, J. Sexual transmission of human T-cell lymphotropic virus type 1. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 47, n. 3, p. 265-274, 2014.

PERCHER, F.; JEANNIN, P.; MARTIN-LATIL, S.; GESSAIN, A.; AFONSO, P. V.; VIDY-ROCHE, A.; CECCALDI, P-E. Mother-to-child transmission of HTLV-1 epidemiological aspects, mechanisms and determinants of mother-to-child transmission. **Viruses**, v. 8, n. 2, p. E40, 2016.

PINTO, M.T.; SLAVOV, S.N.; VALENTE, V.B.; UBIALI, E.M.; COVAS, D.T.; KASHIMA, S. Evaluation of human T-lymphotropic virus prevalence/co-infection rates for four-year period in a non-metropolitan blood center in Southeast **Rev Soc Bras Med Trop**. v 49, n 2, p 232-6, 2016.

PIQUE, C.; URETA-VIDAL, A.; GESSAIN, A., CHANCEREL, B.; GOUT, O.; TAMOUZA, R.; AGIS, F. and DOKHELAR, M-C. Evidence for the Chronic In Vivo Production of Human T Cell Leukemia Virus Type I Rof and Tof Proteins from Cytotoxic T Lymphocytes Directed against Viral Peptides. **J Experiment Medicine**. n. 191, p. 567-572, 2000.

PIQUE, C. AND JONES, K. Pathways of cell–cell transmission of HTLV-1. **Frontiers in Microbiol**. Volume 3, article 378, p. 1-14, 2012. Disponível em: [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org)

PLUMELLELE, Y. AND EDOUARD, A. Strongyloides stercoralis dans la leucemie/lymphome T de l'adulte et le syndrome d'immunodéficience acquise. *Rev Med Interne*. v. 17, p.125-129, 1996.

PRASETYO, A.A.; ARIAPRAMUDA, R.; KINDI, E.A.; DIRGAHAYU, P.; SARI, Y.; DHARMAWAN, R.; KAGEYAMA, S. Men having sex with men in Surakarta, Indonesia: demographics, behavioral characteristics and prevalence of blood borne pathogens. **Southeast Asian J Trop Med Public Health**. v 45, n 5, p 1032-47, 2014.

POIESZ, B.J.; RUSCETTI, F.W.; GAZDAR, A.F.; BUNN, P.A.; MINNA, J. D. AND GALLO, R. C. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. **Proc Natl Acad Sci, USA**, v. 77, n. 12, 1980.

PORTO, M.A.F.; MUNIZ, A.; OLIVEIRA JÚNIOR, J.E.; CARVALHO. E.M. Implicações clínicas e imunológicas da associação entre o HTLV-1 e a estrogênio. **Rev Soc Bras Med Trop**. v. 35, n. 6, p. 641-649, 2002.

PORTO M.A.F.; ALCÂNTARA, L.M.; LEAL, M.; CASTRO, N. AND CARVALHO, E.M. Clinical Presentation Of Strongyloidiasis In A Patient Co-Infected With Human T Cell Lymphotropic, Atypical Virus Type I. **Am J Trop Med Hyg**. v. 72, n. 2, p. 124-125, 2005.

PROIETTI, F.A.; CARNEIRO-PROIETTI, A.B.F.; CATALAN SOARES, B.C. AND MURPHY E. L. Global epidemiology of HTLV-I infection and associated diseases. **Oncogene**. 24, p. 6058–6068, 2005

RATNER, L.; PHILPOTT, T.; TROWBRIDGE, D.B. Nucleotide sequence analysis of isolates of human T-lymphotropic virus type 1 of diverse geographical origins. **AIDS Res Hum Retroviruses**, v. 7, n. 11, p. 923-41, 1991.

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

ROBINSON, R.D.; LINDO, J.F.; NEVA, F.A.; GAM, A.A.; VOGEL, P.; TERRY, S.I.; COOPER, E.S. Immunoepidemiologic studies of *Strongyloides stercoralis* and human T lymphotropic virus type I infections in Jamaica. **J Infect Dis**. v. 169, n. 3, p. 692-6, 1994

ROUCOUX, D. F.; WANG, B.; SMITH, D.; NASS, C. C.; SMITH, J.; HUTCHING, S. T.; NEWMAN, B.; LEE, T-H.; CHAFETS, D. M.; MURPHY, E. L. A prospective study of sexual transmission of human T Lymphotropic Virus (HTLV)-I and HTLV-II. **J Infect Dis**, n. 191, p. 1490-7, 2005.

SAITO, M.; MATSUZAKI, T.; SATOU, Y.; YASUNAGA, J-I.; SAITO, K.; ARIMURA, K.; MATSUOKA, M. AND OHARA, Y. *In vivo* expression of the HBZ gene of HTLV-1 correlates with proviral load, inflammatory markers and disease severity in HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). **Retrovirology**, v.6, n.19, p.1-11, 2009.

SAN MARTÍN, H.; BALANDA, M.; VERGARA, N.; VALENZUELA, M.A.; CARTIER, L.; AYALA, S.; RAMÍREZ, E. Human T-Lymphotropic Virus Type 1 and 2 Seroprevalence among first-time blood donors in Chile, 2011-2013. **J Med Virol**. v 88, n 6, p 1067-75, 2016.

SANTOS, FLN.; LIMA, F.W.M. Epidemiologia, fisiopatogenia e diagnóstico laboratorial da infecção pelo HTLV-I. **J Bras Patol Med Lab**, v. 41, n. 2, p. 105-16, 2005.

SANTOS, E.L.; TAMEGÃO-LOPES, B.; ALMEIDA, M.L.F.; ISHAK, M.G.; ISHAK, R.; LEMOS JOSÉ, A.R. Caracterização molecular do HTLV-1/2 em doadores de sangue em

Belém, Estado do Pará: primeira descrição do subtipo HTLV-2b na região Amazônica. **Rev Soc Bras Med Trop.** v. 42, n. 3, p. 71-276. 2009.

SATOH, M.; TOMA, H.; SUGAHARA, K.; ETOH, K.I.; SHIROMA, Y.; KIYUNA, S.; TAKARA, M.; MATSUOKA, M.; YAMAGUCHI, K.; NAKADA, K.; FUJITA, K.; KOJIMA, S.; HORI, E.; TANAKA, Y.; KAMIHIRA, S.; SATO, Y. AND WATANABE, T. Involvement of IL-2/IL-2R system activation by parasite antigen in polyclonal expansion of CD4+25+ HTLV-1-infected T-cells in human carriers of both HTLV-1 and *S. stercoralis*. **Oncogene.** v. 21, 2466 -2475, 2002.

SCHAR, F.; TROSTDORF, U.; FEDERICA GIARDINA, F.; KHIEU, V.; MUTH, S.; MARTI, H.; VOUNATSOU, P.; PETER ODERMATT, P. *Strongyloides stercoralis*: Global Distribution and Risk Factors. **PLoS Negl Trop Dis.** v.7, n.7: e2288. Published online July 2013.

SEGURADO, A.A.C.; BIASUTTI, C.; ZEIGLER, R.; RODRIGUES, C.; DAMAS, C.D.; MARIA LÚCIA SG JORGE, MARCHIORI, P.E. Identification of human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) subtypes using restricted fragment length polymorphism in a cohort of asymptomatic carriers and patients with HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis from São Paulo, Brazil. **Mem Inst Osw Cruz,** v. 97, n. 3, p. 329-333, 2002.

SEQUEIRA, C.G.; TAMEGÃO-LOPES, B.P.; SANTOS, E.J.; VENTURA, A.M.; MORAES-PINTO MI, SUCCI RC. Descriptive study of HTLV infection in a population of pregnant women from the state of Pará, Northern Brazil. **Rev Soc Bras Med Trop.** v 45, n 4, p 453-6, 2012

SHIMIZU, K. High prevalence of HTLV-I infection among the family members of a patient with adult T-cell leukemia/lymphoma from northeastern Japan. **Am J Hematol.** v. 61, n. 1, p. 78-81, 1999.

SHIMOYAMA, M. Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of adult T-cell leukaemia-lymphoma. A report from the Lymphoma Study Group (1984-87). **Br J Haematol.** v. 79, n. 3, p. 428-37, 1991

SHIRAO, M; YOSHIMURA, K; MOCHIZUKI, M; ARAKI, S; MIYATA, N; YAMAGUCHI, K. A seroepidemiologic study of HTLV-I uveitis. **Proceedings of the Fifth International Conference on Human Retrovirology; HTLV.** Kumamoto, Japan, May 11-13, 1992.

SPALTON, D.J.; NICHOLSON, F. HTLV-I infection in human disease. **Br J Ophthalmol.** v. 75, n. 3, p.174–175, 1991.

STUVER, S.O.; TACHIBANA, N.; OKAYAMA, A.; SHIOIRI, S.; TSUNETOSHI, Y.; TSUDA, K.; MUELLER, N.E. Heterosexual transmission of human T cell leukemia /lymphoma virus type I among married couples in southwestern Japan: an initial report from the Miyazaki Cohort Study. **J Infect Dis.** v. 167, n. 1, p. 57-65, 1993.

SUGIMOTO M, NAKASHIMA H, KAWANO O, ANDO M, ARAKI S. Bronchoalveolar T-lymphocytosis in HTLV-I-associated myelopathy. **Chest.** v. 95, n. 3, p.708, 1989.

SILVA, J.L.; PRIMO, J.R.; OLIVEIRA, M.F.; BATISTA, E.S.; CARVALHO, O.M.; FARRÉ L.; BITTENCOURT A.L. Clustering of HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) and infective dermatitis associated with HTLV-1 (IDH) in Salvador, Bahia, Brazil. **J Clin Virol.** v. 58, n. 2, p. 482-5, 2013.

SOUZA, V. G.; MARTINS, M. L.; CARNEIRO-PROIETTI, A. B. F.; JANUÁRIO, J. N.; LADEIRA, R. V. P.; SILVA, C. M. S.; PIRES, C.; GOMES, S. C.; MARTINS, C. S.; MOCHEL, E. G. High prevalence of HTLV-1 and 2 viruses in pregnant women in São Luis, State of Maranhão, Brasil. **Rev Soc Bras Med Trop.** v. 45, n.2, p. 159-162, 2012.

SULLIVAN, M.T.; WILLIAMS, A.E.; FANG, C.T.; GRANDINETTI, T.; POIESZ, B.J.; EHRLICH, G.D. Transmission of human T-lymphotropic virus types I and II by blood transfusion. A retrospective study of recipients of blood components (1983 through 1988). The American Red Cross HTLV-I/II Collaborative Study Group. **Arch Intern Med.** v. 151, n. 10, p. 2043-8, 1991.

SWEET, R.D. A pattern of eczema in Jamaica. **Br J Dermatol.** v. 78, p. 93-100, 1966.

TADAHIKO IGAKURA T.; JANE C. STINCHCOMBE, J.C.; PETER K. C. GOON, P.K.C.; GRAHAM P. TAYLOR, G.P.; GRIFFITHS, J.N.; TANAKA, Y.; OSAME, M.; BANGHAM, C.R.M. Spread of HTLV-I Between Lymphocytes by Virus-Induced Polarization of the Cytoskeleton. **Science.** v. 299, p. 1713-1716, 2003.

TAKATSUKI K. Overview of ATL (adult T-cell leukemia) research. **Gan To Kagaku Ryoho.** n.14, v.6, p. 1763-71. 1987.

TAKATSUKI, K. Review: Discovery of adult T-cell leukemia. **Retrovirology.** v. 2, n.16; 2005.

TAKE, H.; UMEMOTO, M.; KUSUHARA, K.; KURAYA, K. Transmission routes of HTLV-I: an analysis of 66 families. **Jpn J Cancer Res,** v. 84, n. 12, p. 1265-7, 1993.

THÉ, G.D. AND BOMFORD, R. An HTLV-I vaccine: why, how, for whom? **AIDS Res Hum Retroviruses.** v. 9, n. 5, p. 381-386, 1993.

TIENEN, V.C.; JAKOBSEN, M.; VAN DER LOEFF, M.S. Stopping breastfeeding to prevent vertical transmission of HTLV-1 in resource-poor settings: beneficial or harmful? **Arch Gynecol Obstet.** v. 286, n. 1, p. 255-6, 2012.

URETA-VIDAL, A.; ANGELIN-DUCLOS, C.; TORTEVOYE, P.; MURPHY, E.; LEPÈRE, J.F.; BUIGUES, R.P.; JOLLY, N.; JOUBERT. M.; CARLES, G.; POULIQUEN, J.F.; DE THÉ, G.; MOREAU, J.P.; GESSAIN, A. Mother-to-child transmission of human T-cell-leukemia/lymphoma virus type I: implication of high antiviral antibody titer and high proviral load in carrier mothers. **Int J Cancer.** v. 82, n. 6, p.832-836, 1999.

VAN PROOYEN N.; GOLD, H.; ANDRESEN V.; SCHWARTZ O.; JONES, K.; RUSCETTI, F.; LOCKETT, S.; GUDLA, P.; VENZON, D.; FRANCHINI, G. Human T-cell leukemia virus type 1 p8 protein increases cellular conduits and virus transmission. **Proc Natl Acad Sci.** v. 107, n. 48, p. 20738-43, 2010.

VALLINOTO, A.C.R.; ISHAK, M. O. G.; AZEVEDO, V. N.; VICENTE, A.C.P.; OTSUKI, K.; HALL, W.W.; ISHAK R. Molecular Epidemiology of Human T-Lymphotropic Virus Type II Infection in Amerindian and Urban Populations of the Amazon Region of Brazil. **Human Biology**. Rio de Janeiro, v. 74, n. 5, p. 633-644, 2002.

VARMUS, H. Regulation of HIV and HTLV gene expression. **Genes & Development**. v. 2 n. 9, p. 1055-1062, 1988.

VIANA, G.M.; NASCIMENTO, M.D.; DE OLIVEIRA, R.A.; DOS SANTOS, A.C.; GALVÃO, C.S.; DA SILVA, M.A. Seroprevalence of HTLV-1/2 among blood donors in the state of Maranhão, Brazil. **Rev Bras Hematol Hemoter**. v 3, n 1, p 50-3. 2014.

WATTEL, E.; VARTANIAN. J.P.; PANNETIER, C.; WAIN-HOBSON, S. Clonal expansion of human T-cell leukemia virus type I-infected cells in asymptomatic and symptomatic carriers without malignancy. **J Virol** . v. 69, n. 5, p. 2863-2868. 1995.

WILKS, R.; HANCHARD, B.; MORGAN, O.; WILLIAMS, E.; CRANSTON, B.; SMITH, M.L.; RODGERS-JOHNSON, P.; MANNS, A. Patterns of HTLV-I infection among family members of patients with adult T-cell leukemia/lymphoma and HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. **Int J Cancer**. v. 65, n. 2, p. 272-273, Jan 1996.

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. **WHO Weekly Epidemiol Record**. Kagoshima, Japan, December 1988, v. 49, p. 382-383, 1988.

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

YAMADA, T.; TOGASHI, T.; TSUTSUMI, H.; IMAMURA, M.; OKUBO, H.; OKABE, M.; TAKAMURO, N.; TASHIRO, K.; YANO, K.; YAMAMOTO, N.; HIRAKAWA, Y.; MINAKAMI, H. Prevalence of human T-lymphotropic virus type 1 carriers among pregnant woman in Hokkaido, Japan. **MicrobiolImmunol.**, v. 58, n.8, p. 427-31, 2014.

YAMAGUCHI, K.; MATUTES, E.; CATOVSKY, D.; GALTON, D.A.; NAKADA, K.; TAKATSUKI, K. Strongyloides stercoralis as candidate co-factor for HTLV-I-induced leukaemogenesis. **Lancet**. v. 2, n. 8550, p. 94-5, 1987.

YAMANO, Y. AND SATO, T. Clinical pathophysiology of human T-lymphotropic virus-type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. **Front Microbiol**. Volume 3, article 389, p. 1-10, 2012. Disponível em: [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org)

YAMAMOTO, J.H.; SEGURADO, A.A.; HIRATA, C.E.; SAMPAIO, M.W.; SOUZA, E.C.; NUKUI, Y.; CLIQUET, M.; SAE'Z-ALQUE'ZAR, A.; OLIVALVES, E.; MOCHIZUKI, M. Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1 Infection and Ocular Manifestations in São Paulo, Brazil. **Arch Ophthalmol** , v. 117,. 1999.

YASUNAGA, J-I. and MATSUOKA, M. HTLV-I and leukemogenesis. **Uirusu.** v. 56, n.2, p.241-9. 2006

YASHIKI, S.; FUJIYOSHI, T.; ARIMA, N.; OSAME, M.; YOSHINAGA, M.; NAGATA, Y.; TARA, M.; NOMURA, K.; UTSUNOMIYA, A.; HANADA, S.; TAJIMA, K.; SONODA, S. HLA-A\*26 HLA-B\*4002, HLA-B\*4006, and HLAB\* 4801 alleles predispose to adult T cell leukemia: the limited recognition of HTLV type 1 tax peptide anchor motifs and epitopes to generate anti-HTLV type 1 tax CD8(+) cytotoxic T lymphocytes. **AIDS Res Hum Retroviruses.** v. 17, n. 11, p. 1047-1061, 2001.

YOSHIDA, M.; MIYOSHI, I.; HINUMA, Y. Isolation and characterization of retrovirus from cell lines of human adult T-cell leukemia and its implication in the disease. **Proc Natl Acad Sci.** v. 79, p. 2031-2035, 1982.

ZANINOVIC, V.; SANZON, F.; LOPEZ, F.; VELANDIA, G.; BLANK, A.; BLANK, M.; FUJIYAMA, C.; YASHIKI, S.; MATSUMOTO, D.; KATAHIRA, Y. Geographic independence of HTLV-I and HTLV-II foci in the Andes highland, the Atlantic coast, and the Orinoco of Colombia. **AIDS Res Hum Retroviruses.** v. 10, n. 1, p. 97-101, 1994.

ZANINOVIC, V. On the etiology of tropical spastic paraparesis and human T-cell lymphotropic virus-I-associated myelopathy. **Int J Infect Dis.** v. 3, n. 3, p.168-176, 1999.

ZUNT, J.; LA ROSA, A.; PEINADO, J.; LAMA, J. R.; SUAREZ, L.; PUN, M.; CABEZAS, C.; SANCHEZ, J. Risk factors for HTLV-II infection in Peruvian men Who have sex with men. **Am J Trop Med Hyg.** v. 75, n. 5, 2006.

## **APÊNCICES E ANEXOS**

## APÊNDICE - I



### Termo de Consentimento Livre e Esclarecido-TCLE

#### Título: Pesquisando infecções e doenças infecciosas na Extensão Universitária.

O Vírus Linfotrópico de células T humanas 1 e 2 (HTLV 1 e 2) pode provocar doenças no sistema nervoso que podem levar a paralisia nas pernas, impotência, perdas no controle urinário entre outros sintomas, além de estar associado a casos de Leucemia/Linfoma (tipo raro de câncer). A transmissão familiar se dá através do contato sexual (homem e mulher) ou aleitamento materno (da mãe para o filho). Esta pesquisa tem como objetivo investigar as infecções e doenças infecciosas durante na extensão universitária minimizando os riscos das doenças associadas ao HTLV.

Caso você aceite participar, será coletado um pouco de sangue por profissionais treinados para este tipo de trabalho, para que não ocorra nenhum problema durante a coleta.

Posteriormente, nessa amostra de sangue, será investigada a presença do vírus, que será realizada em laboratório especializado da Universidade Federal do Pará (UFPA). Os exames realizados pela pesquisa serão gratuitos, não necessitando nenhum custo por parte do sujeito da pesquisa.

Os casos positivos para a infecção serão orientados e convidados para o acompanhamento clínico-ambulatorial e laboratorial no Núcleo de Medicina Tropical/UFPA, onde serão esclarecidos sobre as formas de se evitar a transmissão do HTLV e sobre as principais doenças relacionadas.

Todas as informações coletadas serão mantidas em sigilo, assegurando o anonimato dos participantes, para evitar qualquer dano moral, uma vez que serão utilizados apenas pelos pesquisadores.

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

Consentimento:

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

Belém,     /     /     .

\_\_\_\_\_  
Assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável

Laboratório de Biologia celular e Molecular do Medicina Tropical  
Av. Generalíssimo Deodoro, nº 92, Umarizal; Fone:3201-0960.  
Profa. Dra. Maísa Silva de Sousa, Coordenadora: maisasousa@ufpa.br

## APÊNDICE - II

SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ  
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL

PROJETO DE PESQUISA/EXTENSÃO - HTLV

Nº PRONTUÁRIO: \_\_\_\_\_ DATA DA COLETA: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_\_  
MATERIAIS COLETADOS: \_\_\_\_\_

INFORMAÇÕES CADASTRAIS

NOME: \_\_\_\_\_ IDADE: \_\_\_\_\_ SEXO: \_\_\_\_\_  
ESTADO CIVIL ( ) Solteiro(a) ( ) Casado(a)/Vive Junto  
( ) Separado(a)/divorciado ( ) Viúvo(a)  
ETNIA ( ) Branco ( ) Negro ( ) Indígena ( ) Asiático ( ) Pardo  
PROFISSÃO/OCUPAÇÃO \_\_\_\_\_  
ENDEREÇO: \_\_\_\_\_ BAIRRO: \_\_\_\_\_  
CIDADE: \_\_\_\_\_ ESTADO: \_\_\_\_\_ TELEFONES: \_\_\_\_\_  
Residência Anterior 1 \_\_\_\_\_ Resid Anterior 2 \_\_\_\_\_  
PARENTESCO: \_\_\_\_\_ DATA DE NASC.: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

INFORMAÇÕES CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS (Sim e Não)

HISTÓRIA DE CÂNCER NA FAMÍLIA ( ) SIM ( ) NÃO ( ) NÃO SEI  
DOENÇAS ASSOCIADAS ( ) SIM ( ) NÃO  
TOMOU VERMÍFUGO RECENTE ( ) SIM ( ) NÃO  
COSTUMA ANDAR DESCALÇO? ( ) SIM ( ) NÃO  
DEIXA AS VERDURAS E LEGUMES EM ÁGUA COM HIPOCLORITO ( ) SIM ( ) NÃO  
TRANSFUSÃO DE SANGUE ( ) SIM ( ) NÃO  
CIRURGIA ( ) SIM ( ) NÃO  
DROGA INJETÁVEL ( ) SIM ( ) NÃO  
USA PRESERVATIVOS ( ) SIM ( ) NÃO  
MÃE VIVA ( ) SIM ( ) NÃO  
Nº DE IRMÃOS \_\_\_\_\_, Nº DE FILHOS \_\_\_\_\_  
FOI AMAMENTADO NO PEITO ( ) SIM ( ) NÃO ( ) NÃO SEI  
RELAÇÃO SEXUAL:  
( ) HOMOSSEXUAL ( ) HETEROSSEXUAL ( ) ESTÁVEL- TEMPO \_\_\_\_\_  
TEVE MAIS DE 1 PARCEIRO SEXUAL NA VIDA ( ) SIM ( ) NÃO  
Nº DE PARCEIROS NA VIDA \_\_\_\_\_  
Nº DE PARCEIRO NO ÚLTIMO ANO \_\_\_\_\_  
AMAMENTOU OS FILHOS? ( ) SIM ( ) NÃO  
QTO TEMPO? \_\_\_\_\_

INFORMAÇÕES SÓCIO-ECONÔMICAS

RENDA FAMILIAR: ( ) < QUE 1 SALÁRIO MÍNIMO ( ) 1 A 1,9 MÍNIMO ( ) DE 2 A 4,9  
MÍNIMOS ( ) DE 5 A 10 MÍNIMOS ( ) > DE 10 MÍNIMOS.  
ESCOLARIDADE: ( ) NÃO ALFABETIZADO ( ) ENSINO FUNDAMENTAL ( ) ENSINO  
MÉDIO ( ) ENSINO SUPERIOR



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

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

1. **Protocolo:** N°071/2006-CEP/NMT
2. **Projeto de Pesquisa:** INTEGRAÇÃO DE SERVIÇOS CLÍNICO-AMBULATORIAL E LABORATORIAL NO ESTUDO DA INFECÇÃO POR HTLV EM BELÉM – PARÁ.
3. **Pesquisador Responsável:** Maísa Silva de Sousa.
4. **Instituição / Unidade:**NMT/UFPA.
5. **Data de Entrada:** 07/11/2006.
6. **Data do Parecer:** 28/11/2006.

### PARECER

O Comitê de Ética em Pesquisa do NMT/UFPA apreciou o protocolo em tela durante a reunião realizada no dia 28/11/2006. Considerando que foram atendidas as exigências da Resolução 196/96-CNS/MS, manifestou-se pela aprovação do parecer do relator.

Parecer: **APROVADO.**

Belém, 28 de novembro de 2006.

Prof<sup>o</sup> Teiichi Oikawa  
Coordenador do CEP-NMT/UFPA.

## ANEXO - II

## SISTEMA DE INFORMAÇÕES DO HTLV

**HTLV - Registro de pacientes**

Nº do Prontuario: 1001 Nome: A P M Data do nascimento: 11/10/1958

Idade: 51 Sexo: F Estado civil: casado Profissão: servente

Endereço: Antonio Everdosa, 2312 Bairro: Pedreira Telefone: 3244-1101

Nome do pai: H da P Nome da Mãe: E dos S B P Tipo: HTLV-1

Procedência: HEMOPA Outro telefone: 8171-4727 1ª Consulta: 20/8/2004

**Exames** Sintomas Antecedentes Comunicantes

Prontuario: 1001 Data: 27/8/2004

Sem sintomas:  Fraqueza nas pernas:  Dor nas pernas:  Dor lombar ou Dorsal:

Parestesias:  Urgência miccional:  Incontinência urinária:  Retenção Urinária:

Constipação intestinal:  Dermatite:  Diminuição da libido e potência sexual:

Distúrbios Visuais:  Dificuldade de deambular:  Artralgias:

Outros: dores e fraqueza em MMII

Registro: 1 de 1

Registro: 5 de 582

**Controle de comunicantes**

Registro: 1362-C Caso índice: 1362 Cadastrado? não N\* Etnia: sr

Nome: L M C S Idade: 61 Sexo: F

Estado civil: casado Profissão: Domestica Fone1: 3081-3317

Endereço: Pass. Marinho 409 Bairro: Sacramenta Fone2:

Residência anterior 1: Residência anterior 2:

Parentesco: irmã

**Exames** Antecedentes pessoais Condição social Situação

Código: 1362-C Droga injetável: não

História de câncer: não Preservativo: não

Qual câncer: Mãe viva: não

Doença: sim N° de irmãos: 5

Qual doença?: dermatite N° de filhos: 1

E fez recente: não Relação sexual: Heterossexual

Usou vermifugo? não Relação estável: sim

Quando? Tempo: 27 anos

Transfusão: não N° de parceiros: 1

Quantas? 0 Amamentado: Tempo

Cirurgias: não

Quantas 0

Registro: 40 de 297