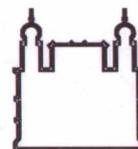




Fundação para
Desenvolvimento
das Ciências

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

Ministério da Saúde



FIOCRUZ - BAHIA

Fundação Oswaldo Cruz
Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz



Escola Bahiana de
Medicina e Saúde Pública

Tese de Doutorado

A INFECÇÃO PELO RETROVÍRUS HTLV-I COMO FATOR DE RISCO DA TUBERCULOSE

Jamocyr Moura Marinho

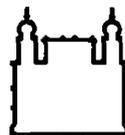
Salvador - Bahia
2003





Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

Ministério da Saúde



FIOCRUZ - BAHIA

Fundação Oswaldo Cruz
Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz



Escola Bahiana de
Medicina e Saúde Pública

A INFECÇÃO PELO RETROVÍRUS HTLV-1 COMO FATOR DE RISCO DA TUBERCULOSE

Tese apresentada ao colegiado do curso de Pós-graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública para a obtenção do título de Doutor em Medicina Interna

Autor:

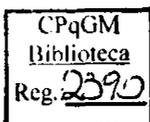
Jamocyr Moura Marinho

Orientadores:

Prof. Dr. Bernardo Galvão Castro Filho

Prof. Dr. Maurício Lima Barreto

SALVADOR - BAHIA
2003



FICHA CATALOGRÁFICA

M338

Marinho, Jamocyr Moura.

A infecção pelo retrovírus HTLV-1 como fator de risco da tuberculose./ Jamocyr Moura Marinho. – Salvador: FDC/FIOCRUZ, 2003. 111f.

Orientador: Dr. Bernardo Galvão Castro Filho, Dr. Maurício Lima Barreto.

Tese (doutorado) – Fundação para o Desenvolvimento das Ciências. Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública/ Fundação Oswaldo Cruz - FIOCRUZ

1. Tuberculose. 2. HTLV-1. I. Título

CDU: 616.24-002.5

L12081

14
011/2003
2003

011/2003
14/01/2003

Pós-Graduação em Medicina Interna Mestrado e Doutorado

- **FDC – Fundação para o Desenvolvimento das Ciências**
Prof. Dr. Humberto de Castro Lima – Coordenador geral
- **FIOCRUZ- Bahia - Fundação Oswaldo Cruz –
Centro de Pesquisas Gonçalo Muniz**
Lain Carlos Pontes de Carvalho – Diretor
- **EBMSP - Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública**
Profa. Maria Luísa Carvalho Soliani – Diretora
- **Pós-Graduação e Extensão**
Profa. Maria Luísa Carvalho Soliani – Coordenadora
- **Pós-Graduação em Medicina Interna**
Prof. Dr. Carlos Alfredo Marcílio de Souza – Coordenador
- **Pós-Graduação em Medicina Interna**
Prof. Dr. Bernardo Galvão Castro Filho – Vice-coordenador

Corpo Docente	
Carlos Alfredo Marcílio de Souza	Bernardo Galvão Castro Filho
Antônio de Sousa Andrade Filho	Maria Marcílio Rabelo
Armênio da Costa Guimarães	Mittermayer Galvão Reis
João Augusto Costa Lima	Nelson Fernandes Oliveira
Lain Pontes de Carvalho	Sérgio Marcos Arruda
Luciôla Maria Lopes Crisóstomo	Washington L. C. dos Santos
Maria Fernanda Rios Grassi	

Dedico esta tese,

*A minha avó Julieta Souza Moura.
Voninha, in memoriam.*

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, **Moab Borner Marinho**, *in memoriam*, e **Jacy Moura Marinho**, responsáveis pelos bons exemplos e que me ensinaram as grandes coisas da vida.

Aos meus irmãos, **Moacyr** e **Argemiro**, amigos e companheiros.

Aos meus filhos, **Mariana**, **Danilo** e **Marcelo**, que sempre mantiveram o carinho, mesmo nos momentos de ocupação do pai.

À minha esposa, **Josely**, pelo incentivo, compreensão, colaboração e amor nos momentos mais necessários.

Aos Professores **Bernardo Galvão Castro Filho** e **Maurício Lima Barreto**, meus orientadores, pela dedicação, ensinamentos, colaboração e paciência.

Ao Professor **Carlos Marcílio**, que me ensinou a metodologia científica e pelo exemplo na organização do Curso de Pós-Graduação.

À Professora **Laura Rodrigues**, que desde o início colaborou na elaboração da metodologia, sugerindo, corrigindo e incentivando.

Ao Professor **Almério Machado**, que durante o curso de graduação me despertou para a pneumologia.

Ao Professor **Sylvio da Costa Rios**, que em Campos de Jordão me despertou para a fisiologia.

Ao Professor **Octávio Ribeiro Rato**, *in memoriam*, o exemplo.

Aos Professores **J. Prignot** e **C. Francis**, pelos ensinamentos e dedicação no período em que estive na Université Catholique de Louvain.

Ao Professor **Gilson Soares Feitosa**, pelo exemplo de chefia, minha inspiração de postura científica e didática.

À Dra. **Lícia Maria Cavalcanti Silva**, pela dedicação e competência na direção do Hospital Santa Izabel.

À Professora **Lucíola Crisóstomo**, exemplo de carinho, organização e dedicação ao Curso de Pós-Graduação da Fundação para o Desenvolvimento das Ciências.

Aos **Drs. Maurício Cardeal** e **Sandro Martins**, pela ajuda e ensinamentos na análise estatística.

Ao Professor **Carlos Teles**, pela ajuda e ensinamentos na formação do banco de dados.

Aos médicos e amigos **Afonso Roberto Lima Batista**, **Djalma Tourinho**, **Elza Vieira Andrade**, **Ildo Simões** e **Paula Torreão Maldonado**, indispensáveis na entrevista, convencimento e aplicação do Consentimento Livre e Esclarecido aos pacientes deste estudo.

À Dra. **Ângela Maria de Oliveira**, que disponibilizou os recursos do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Santa Izabel.

Aos **colegas dos Serviços de Clínica Médica e de Pneumologia do Hospital Santa Izabel**, exemplos de convívio profissional.

Aos **colegas e funcionários do Curso de Pós-Graduação**, pela convivência fraterna.

Às enfermeiras **Eurides Barbosa dos Santos**, **Neuza Maria Neves da Silva**, **Simone Castro Couto** e **Zenilda Barreto da Silva**, que, de forma muito prestimosa e com muita organização, colaboraram em todo o período do estudo, nos centros de saúde e hospitais em que trabalham: Cabula/Beiru, Hospital São Jorge, Centro de Saúde Ramiro de Azevedo, Instituto Brasileiro para Investigação da Tuberculose (Ibit), e Centro de Saúde Aldroaldo Albergaria (Subúrbio Ferroviário), respectivamente.

Às enfermeiras do Hospital Santa Izabel: **Anna Gabriella Carvalho e Silva**, pela ajuda na seleção dos indivíduos do grupo controle e pela participação na aplicação dos questionários; **Ana Verena dos Santos Cerqueira**, **Góia Lopes** e **Joilda Abreu Lopes**, pela colaboração.

Às assistentes sociais: **Sheila Paranhos**, **Maria Isabel Maia Menezes** e **Clodergi Fernandes Costa**, pela colaboração e ajuda na seleção dos pacientes.

À Srta. **Renata Santos Bastos**, pela organização e manutenção do banco de dados.

Aos acadêmicos de medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública: **Ana Tereza Bonfim Santos, Alexandre Chaves Mira, Ana Carolina de Menezes Simans, André Daltro de Oliveira, Daniela Gaivão Barros, Germano Lefundes Leal, Guilhardes Anjos Santos, Lorena Katrina Souza Araújo, Sandra Teixeira de Moura, Sanny Santos Freitas e Tuanny Temer de Oliveira**, pela eficaz participação na coleta dos dados e organização de documentos.

Ao Sr. **Adroaldo Roberto Bastos Bispo** e às Sras. **Ana Rute Santos Oliveira, Ieda Cândida dos Santos Lopes, Lucila Teixeira e Norma Guimarães**, que muito ajudaram na coleta das amostras de sangue.

À auxiliar de enfermagem do Hospital São Jorge **Clarice Andrade**, pela forma entusiasmada de todos os momentos.

Ao amigo **Noilson Lázaro Sousa Gonçalves**, que, no Laboratório Avançado de Saúde Pública – Fiocruz, realizou todas as sorologias das mais de 700 amostras de sangue, muito obrigado.

Lista de Siglas e Abreviaturas

AIDS	Síndrome de Imunodeficiência Adquirida
ATLL	Leucemia e linfoma de célula T do adulto
CD4	Marcador de superfície celular de diferenciação 4 "Cluster of differentiation"
DATASUS	Informações de saúde do Governo Brasileiro disponíveis na internet http://www.datasus.gov.br
DP	Desvio padrão
DST	Doenças sexualmente transmissíveis
EBMSP	Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública
ELISA	Teste imunoenzimático
ENV	Envelope
FDC	Fundação para o Desenvolvimento das Ciências
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
GM-CSF	Fator de crescimento de granulócitos
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
HTLV-1	Vírus linfotrópico de células T humana do tipo 1
HTLV-2	Vírus linfotrópico de células T humana do tipo 2
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IBIT	Instituto Brasileiro para Investigação do Tórax
IC	Intervalo de confiança
IFI	Imunofluorescência indireta
IFN- γ	Interferon-gama
IL	Interleucina

LASP	Laboratório Avançado de Saúde Pública
LBA	Lavado broncoalveolar
M.Tb	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
MHC	Complexo de histocompatibilidade principal
N	Número de indivíduos
NK	cell "natural killer", Células naturalmente citotóxicas
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	(odds ratio) = Razão de chance
p	Valor de p
p19	Proteína 19
PCR	Reação em cadeia de polimerase
PHA	Fito-hemoaglutinina
PPD	Teste tuberculínico
RAP	Risco atribuível populacional
RNA	Ácido ribonucléico
RP	Razão de prevalência
SESAB	Secretaria de Saúde do Estado da Bahia
SUS	Sistema Único de Saúde
Tb	Tuberculose
TC	Tomografia computadorizada do tórax
Th1	Linfócitos T CD4+ tipo 1
TSP/HAM	Paraparesia espástica tropical / mielopatia associada ao HTLV-1
UF	Unidade da federação
WB	Western blot

Lista de Tabelas e Quadros

Quadro 1.	Nível de gravidade do risco de tuberculose, conforme as taxas de incidência.....	27
Quadro 2.	Casos novos de tuberculose segundo a Unidade da Federação. 1999 (Estados do Brasil com maior incidência).....	28
Quadro 3.	Taxa de incidência de tuberculose segundo a Unidade da Federação. 1999 (Estados do Brasil com maior taxa de incidência)	28
Tabela 1	Classificação das variáveis incluídas no estudo	58
Tabela 2.	Características gerais da população estudada (ambos os grupos).....	62
Tabela 3.	Características gerais dos indivíduos do grupo com tuberculose e do grupo controle.....	63
Tabela 4.	Tipos de tuberculose e características clínicas e laboratoriais	64
Tabela 5.	Mês de tratamento da tuberculose no momento da inclusão do paciente no estudo.....	65
Tabela 6.	Características dos indivíduos do grupo com tuberculose e do grupo controle em relação à infecção pelo HTLV-1	67
Tabela 7.	Prevalência do HTLV-1, do HTLV-2 e da co-infecção HTLV-1/2 no grupo de pacientes com tuberculose e no grupo controle	68
Tabela 9.	Associação do HTLV-1 com a tuberculose	69

Lista de Figuras

- Figura 1.** Representação Esquemática da Estrutura do HTLV-1..... 17
- Figura 2.** Resumo da interação do macrófago com linfócitos na tuberculose. 33
- Figura 3.** Distritos sanitários da cidade do Salvador..... 49
- Figura 4.** Total de casos com tuberculose e com HTLV-1 na Amostra Inicial e após exclusão por soropositividade para o HIV..... 60

Sumário

Lista de Siglas e Abreviaturas	ix
Lista de Tabelas e Quadros	xi
Lista de Figuras	xii
1. INTRODUÇÃO.....	7
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	11
2. 1. Características gerais do HTLV-1.....	12
2. 2. Epidemiologia do HTLV-1	13
2.2.1. Epidemiologia do HTLV-1 no mundo	13
2. 2. 2. Epidemiologia do HTLV-1 no Brasil.....	14
2. 2. 3. Prevalência do HTLV-1 na cidade do Salvador.....	15
2. 4 O HTLV-1	16
2.4.1 Morfologia e estrutura	16
2. 4. 2. Classificação em subtipos	18
2. 4.3.O ciclo replicativo viral.....	18
2. 4.4.Modos de transmissão do HTLV-1	19
2.5. A imunidade celular nos portadores do HTLV-1.....	21
2.5.1 Alterações imunológicas produzidas pelo HTLV-1	21
2.5.2. Hiporreatividade ao PPD nos portadores do HTLV-1	22
2.6. Tuberculose (TB)	24
2.6.1. Aspectos históricos.....	24
2.6.2. Epidemiologia da tuberculose.....	25
2.6.3. O sistema imune na tuberculose	29

2.6.4. Destino do <i>Mycobacterium tuberculosis</i> depois de fagocitado	30
2.6.7. Resposta celular mediada por linfócitos T	30
2.6.8. Fenótipo de linfócitos CD4+ na tuberculose	31
2.7. Associação: tuberculose e HTLV-1.....	34
2.7.1 Prevalência da tuberculose em portadores do HTLV-1 no Brasil	34
2.7.2. Prevalência da tuberculose em portadores do HTLV-1 no mundo.....	34
2.7.3. O HTLV-1 como fator de risco do aumento da tuberculose.....	35
2.8. Diagnóstico laboratorial do HTLV-1/2	36
2.8.1. Testes de triagem	37
2.8.2. Testes confirmatórios	38
2.8.3. Fluxograma para diagnóstico do HTLV-1/2 em laboratórios de saúde pública – Ministério da Saúde.....	40
3. OBJETIVOS DO ESTUDO	42
3.1. Objetivo principal.....	43
3.2. Objetivos secundários	43
4. JUSTIFICATIVA	44
5. MATERIAL E MÉTODOS.....	47
5.1 Área e população do estudo	48
5.2.1 Desenho do estudo e amostra	49
5. 2. 2.Aspectos Éticos.....	50
5.3 Definição dos casos de tuberculose.....	50
5.3.1. Critérios para o diagnóstico de tuberculose.....	50
5.3.2. Definição de tuberculose pulmonar com baciloscopia positiva	51

5.3.3. Definição de tuberculose pulmonar com baciloscopia negativa	51
5.4. Critérios de inclusão e de exclusão nos dois grupos de estudo ...	52
5.4.1. Critérios de inclusão no grupo de tuberculose	52
5.4.2. Critérios de exclusão no grupo de tuberculose	52
5.4.3. Critérios de inclusão no grupo controle.....	53
5.4.4. Critérios de exclusão no grupo controle	53
5.5. Coleta de dados.....	54
5.6. Testes sorológicos para o diagnóstico dos indivíduos infectados pelo HTLV-1 e pelo HTLV-2.	55
5.7. Método estatístico.....	57
6. RESULTADOS	59
6.1. Características gerais da população estudada	60
6.1.1. Amostra inicial dos casos de tuberculose antes da exclusão dos pacientes com sorologia positiva para o HIV	60
6.1.2. Características gerais da população estudada, após exclusão dos indivíduos com HIV positivo	61
6.1.3. Características dos indivíduos do grupo com tuberculose e do grupo controle.....	61
6.1.4. Apresentação do tipo de tuberculose, dados clínicos e laboratoriais do grupo de indivíduos com tuberculose.....	64
6.1.5. Momento do tratamento da tuberculose quando da inclusão do paciente no estudo	65
6.1.6. Comparação das variáveis entre os indivíduos infectados pelo HTLV-1 e os não-infectados.....	65
6.1.7. Prevalência da soropositividade para o HTLV-1, o HTLV-2 e a co-infecção HTLV-1/2	66
6.2. Associação do HTLV-1 com a tuberculose.....	68
7. DISCUSSÃO.....	70

7. 1. Associação HTLV-1 e tuberculose.....	71
7.2. Características dos pacientes com tuberculose.....	78
7. 3. Características dos indivíduos infectados pelo HTLV-1.....	79
7. 4. Comparação da prevalência do HTLV-1 e do HIV	80
8. CONCLUSÕES.....	81
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	84
ANEXOS.....	106

RESUMO

INTRODUÇÃO: As pessoas infectadas pelo vírus linfotrópico de células T humana do tipo I (HTLV-1) apresentam hiporreatividade e anergia ao teste tuberculínico (PPD), e têm maior prevalência de tuberculose do que a população em geral. Tais fatos conduzem à hipótese de que haja uma associação de risco entre o HTLV-1 e a tuberculose, o que até o momento não foi esclarecido. **OBJETIVOS:** Avaliar se a infecção pelo HTLV-1 é um fator de risco para o aumento da incidência de tuberculose. **CASUÍSTICA E MÉTODO:** Estudo caso controle realizado no período de setembro de 2001 a outubro de 2002, com 753 indivíduos moradores da cidade do Salvador, sendo 375 do grupo de pacientes com tuberculose e 378 do grupo controle, sem tuberculose, selecionados por frequência de idade e sexo. Todos foram submetidos ao teste de triagem através do ELISA; o Western blot foi utilizado para confirmação. Os pacientes soropositivos para o HIV foram excluídos. **RESULTADOS:** A prevalência do HTLV-1 no grupo de pacientes com tuberculose foi de 4,27% (16/375) e nos indivíduos do grupo controle de 1,32% (5/378). No presente estudo, a razão de chance (OR) foi de 3,32 e o intervalo de confiança (IC) de 1,15 – 11,7; quando ajustada, a OR foi de 3,01 e o IC de 1,06 – 8,58. O Risco atribuível populacional neste estudo foi de 2,99%. **CONCLUSÃO:** O presente estudo encontrou uma associação significativa entre o HTLV-1 e a tuberculose, a qual sugere fortemente que o HTLV-1 seja um fator de risco para o aumento da incidência de tuberculose.

PALAVRAS-CHAVE: Vírus linfotrópico de células T humana do tipo I (HTLV-1), Retrovírus, Tuberculose.

SUMMARY

INTRODUCTION: Individuals infected with human T cell lymphotropic virus, type I (HTLV-1) present hyporeactivity and anergy to the tuberculin purified protein derivative skin testing (PPD), as well as an increased prevalence of tuberculosis raising hypotheses of a risk association between HTLV-1 and tuberculosis, which has not been clarified up to this point.

OBJECTIVES: To evaluate if infection by HTLV-1 could be a risk factor for increased incidence of tuberculosis.

MATERIAL AND METHODS: case-control study carried out September 2001 to October 2002, with 753 subjects from the city of Salvador. 375 of the subjects were in the group of patients with tuberculosis and 378 in the control group, paired by age and gender.

Plasma were screened for HTLV-1 antibodies by ELISA and the positive sample were tested by a confirmative assay (Western blot). HIV-1 infected individuals were excluded.

RESULTS: the prevalence of HTLV-1 in tuberculosis patients was 4.27% (16/375) and in the control group 1.32% (5/378). One person in each group was not included in this calculation due to seropositivity to HTLV-2. The odds ratio (OR) was 3.32 and the confidence interval (CI) 1,15 – 11,7. When adjusted for income, the OR was 3.01 and CI 1,06 – 8,58. The attributed risk in this study was 2.99%.

CONCLUSION: Our present results showed an association with HTLV-1 infection and tuberculosis. The HTLV-1 could be a risk factor to increased incidence of tuberculosis.

Keywords: Human T cell lymphotropic virus, type 1 (HTLV-1), Retrovirus, Tuberculosis.

1. **INTRODUÇÃO**

O vírus linfotrópico para células T humanas do tipo I (HTLV-1) é um retrovírus pertencente à família *Retroviridae* e à subfamília *Oncovirinae*, com estrutura gênica semelhante à dos demais retrovírus. O HTLV-1 foi identificado em 1980 por Poiesz e colaboradores (Poiesz *et al.*, 1980). Esse vírus infecta preferencialmente linfócitos T CD4+, apresentando um longo período de latência, em estado de infecção, fazendo com que essas células se proliferem e se perpetuem indefinidamente (Grassmann *et al.*, 1992). O HTLV-1 é diretamente associado ao desenvolvimento da leucemia e linfoma de células T do adulto (Poiesz *et al.*, 1980; Blattner *et al.*, 1982, 1983; Catovsky *et al.*, 1982; Yoshida *et al.*, 1982). Em 1985, Gessain *et al.* descreveram a associação do HTLV-1 com a paraparesia espástica tropical (TSP).

As pessoas infectadas pelo HTLV-1, em sua grande maioria, podem persistir assintomáticas durante toda a vida; no entanto, cerca de 5% vêm a desenvolver alguma patologia associada ao HTLV-1 (Blattner, 1982; Kondo *et al.*, 1987). A leucemia/ linfoma da célula T do adulto e a paraparesia espástica tropical estão definitivamente associadas ao HTLV.

Diversas outras doenças inflamatórias parecem estar associadas ao HTLV-1, tais como uveíte (Mochizuki *et al.*, 1994), polimiosite (Morgan *et al.*, 1989), pneumonia intersticial linfocítica, (Setoguchi *et al.*, 1991), artrite inflamatória (Kitajima *et al.*, 1991; Sato *et al.*, 1991; Ijichi *et al.*, 1990), e micose fungóide (Pancake *et al.*, 1995). A maioria das pessoas infectadas,

em torno de 95%, permanece assintomática, não desenvolvendo patologias durante toda a vida. Entretanto, dados da literatura sugerem que alguns desses portadores podem desenvolver imunossupressão com repercussão clínica (Murphy *et al.*, 1997, 1999). Os estudos mais convincentes relacionaram a infecção pelo HTLV-1 à estrogiloidíase e à hanseníase. Em relação ao *Strongiloides stercoralis*, estudos demonstram aumento da prevalência (Robinson *et al.*, 1994;) e severidade da estrogiloidíase (Newton *et al.*, 1992; Satoh *et al.*, 2002). A hanseníase também tem a sua prevalência aumentada em pacientes infectados pelo HTLV-1 (Kashala *et al.*, 1994; Porto *et al.*, 2002).

Em portadores assintomáticos do HTLV-1, existe uma diminuição de imunidade celular, evidenciada pela menor resposta ou pela supressão da hipersensibilidade cutânea ao teste tuberculínico (PPD), demonstrada em quatro importantes estudos, (Tachibana *et al.*, 1988; Murai *et al.* 1990; Welles *et al.*, 1994; Hisada *et al.*, 1998, 1999).

A primeira investigação para avaliar se existe um aumento de risco de tuberculose (Tb) em portadores do HTLV foi realizada no Senegal por Kaplan, em 1994. Esse autor não observou associação entre o HTLV-1 e a Tb. A metodologia do estudo foi criticada em revisão realizada por Marsh (Marsh, 1996), que sugeriu a realização de um estudo com delineamento de caso controle ou longitudinal, objetivando confirmar essa associação.

Para avaliar se existe uma associação entre a infecção pelo HTLV-1 e a tuberculose, e a possibilidade de que esse vírus seja um fator de risco para o desenvolvimento da tuberculose em nosso meio, realizou-se este estudo caso controle na cidade do Salvador, situada na Região Nordeste do Brasil. Trata-se de localidade ideal para esta investigação, por apresentar a maior prevalência de infecção pelo HTLV-1, entre as capitais do Brasil (Galvão-Castro *et al.*, 1997). Salvador também apresenta uma alta incidência de tuberculose, maior que 100/100.000 habitantes (Secretaria de Saúde do Estado da Bahia - Sesab 1991-1998), enquanto a incidência no Brasil é de 50/100.000; além de já ter sido constatada uma prevalência elevada (11%) de infecção pelo HTLV-1 nos pacientes internados com tuberculose (Moreira *et al.*, 1993; Pedral-Sampaio *et al.*, 1997).

2.

REVISÃO DA LITERATURA

2. 1. Características gerais do HTLV-1

Em 1980, Poiesz *et al.* isolaram pela primeira vez o vírus linfotrópico de células T humanas do tipo I (HTLV-1) em linfonodos de um paciente com linfoma cutâneo de células T. O HTLV-1 é um retrovírus pertencente à família *retroviridae* e à subfamília *Oncovirinae*, com estrutura genética semelhante à dos demais retrovírus.

O HTLV-1 infecta preferencialmente linfócitos T CD4+; essas células proliferam-se e permanecem infectadas por longo período (Grassmann *et al.*, 1992). Apenas 2% a 5% dos infectados desenvolvem doenças em toda a vida (Blattner *et al.*, 1982; Kondo *et al.*, 1987).

Inicialmente, o HTLV-1 foi associado à etiologia da leucemia e linfoma de célula T do adulto (ATLL) (Poiesz *et al.* 1980; Blattner *et al.* 1982, 1983; Yoshida *et al.*, 1982). Em 1985, Gessain *et al.* descreveram a associação do HTLV-1 com a paraparesia espástica tropical na Martinica. No Japão, Osame *et al.* (1986) também associaram o HTLV-1 com doença neurológica crônica, similar à paraparesia espástica tropical, denominada mielopatia associada ao HTLV-1 (HAM). Posteriormente, demonstrou-se que ambas eram a mesma doença (Román *et al.*, 1988), então denominada de TSP/HAM.

2. 2. Epidemiologia do HTLV-1

2.2.1. Epidemiologia do HTLV-1 no mundo

A infecção humana pelo HTLV-1 tem sido descrita em várias partes do mundo. Inicialmente, foram detectadas áreas endêmicas no sul do Japão, onde se descreveu casos de ATLL (Hinuma *et al.*, 1982; Maeda *et al.*, 1984); no Caribe: Jamaica (Clark *et al.*, 1988), Trinidad-Tobago (Miller *et al.*, 1986), Martinica (De-Thé *et al.*, 1985), Guiana Francesa (De-Thé *et al.*, 1985) e na África (Saxinger *et al.*, 1984; De-Thé *et al.*, 1985). Estima-se que entre 10 e 20 milhões de pessoas no mundo estejam infectadas pelo HTLV-1. A prevalência do HTLV-1 aumenta com a idade (Clark *et al.*, 1985; Murphy *et al.*, 1991), sendo mais prevalente nas mulheres que nos homens (Stuver *et al.*, 1992).

O nível de endemicidade do HTLV-1 foi definido em 1991 (Mueller, 1991), conforme a soro-prevalência da área estudada:

- Áreas altamente endêmicas (soro-prevalência $\geq 15\%$):
 - Japão: Kyushu, Shikoku, Okinawa;
 - Sul do Pacífico: Papua (Nova Guiné), Ilhas Solomon, e povos nativos australianos.
- Áreas com endemicidade intermediária (soro-prevalência de 5% a 14%):
 - Caribe: Jamaica, Trinidad, Martinica e Guiana Francesa;
 - Oeste da África: Gabão, Camarões, Guiné Equatorial e Costa do Marfim.

- Áreas com baixa edemicidade (soro-prevalência de 1% a 4%):
 - Caribe: Barbados;
 - América do Sul: Colômbia e Brasil;
 - Oeste da África: Nigéria;
 - América do Norte: esquimós do Alaska e índios da Flórida;
 - Filipinas

2. 2. 2. Epidemiologia do HTLV-1 no Brasil

No Brasil, em 1986, foi relatada a presença da infecção pelo HTLV-1 em imigrantes do Japão e em seus descendentes no Mato Grosso do Sul (Kitagawa *et al.*, 1986). Em 1989, Cortes *et al.* detectaram anticorpos anti-HTLV-1 em pessoas com fatores de risco para o HIV no Rio de Janeiro, São Paulo e Minas Gerais. Ainda em 1989, Andrada-Serpa *et al.* relataram a presença de anticorpos em pacientes do serviço de hematologia do Instituto Nacional do Câncer do Rio de Janeiro. Nesse mesmo ano, foi observada uma prevalência do HTLV-1 em 0,42% dos doadores de sangue dessa cidade (Lee *et al.*, 1989).

Castro *et al.*, em 1989, publicaram os primeiros casos de paraparesia espástica tropical com presença de anticorpos anti-HTLV-1. Em 1990, Pombo de Oliveira *et al.* descreveram casos de leucemia/linfomas de células T do adulto, no Rio de Janeiro.

Posteriormente, foram relatados casos de paraparesia espástica tropical associada ao HTLV-1 em Fortaleza (Costa *et al.*, 1989), Rio de Janeiro (Araújo *et al.*, 1993) e Salvador (Meireles *et al.*, 1992; Moreno-Carvalho *et al.*, 1992; Andrade-Filho *et al.*, 1996).

Em 1997, Galvão-Castro *et al.* verificaram a presença de anticorpos anti-HTLV-1 em 0,41% dos doadores de sangue no Brasil, com variação da prevalência de 0,08% a 1,35% entre as cidades estudadas. A maior prevalência ocorreu na cidade do Salvador, com taxa de 1,35% em 1.040 doadores avaliados.

2. 2. 3. Prevalência do HTLV-1 na cidade do Salvador

Em estudo de prevalência realizado na cidade do Salvador, encontrou-se uma positividade para HTLV-1/2 de 1,8% (6/327), porém a prevalência isolada do HTLV-1 não é discriminada (Moreira *et al.*, 1993). Galvão-Castro *et al.*, em 1997, encontram 1,35% de prevalência entre doadores de sangue. Entre usuários de droga intravenosa, a prevalência encontrada na cidade do Salvador foi de 22% para o HTLV-1, 11,3% para o HTLV-2 e de 44,1% entre os soropositivos para o HIV-1 (Andrade *et al.*, 1998). Em estudo populacional recente, a soropositividade para o HTLV-1 foi de 1,76%, sendo mais prevalente no sexo feminino (1,2%) que no masculino (2,0%) e tendo apresentado um acréscimo com o aumento da idade (Dourado *et al.*, 2003). Num grupo de 6.754 gestantes, 53 (0,78%) foram soropositivos para o HTLV-1 e 2 (0,03%) para o HTLV-2 (Bittencourt *et al.*, 2001).

2. 3. HTLV-1 e tuberculose na cidade do Salvador

A prevalência da infecção pelo HTLV-1 em 90 pacientes hospitalizados com tuberculose em Salvador foi de 11% (Moreira *et al.*, 1993). Esses dados foram confirmados pelo estudo de Pedral-Sampaio *et al.* (1997), que encontraram a mesma prevalência. Os autores também observaram que havia maior mortalidade por Tb nos pacientes infectados pelo HTLV-1 (8% nos não-infectados, 25% nos infectados pelo HTLV-1, 33% nos infectados pelo HIV e 56% nos co-infectados pelo HTLV-1 e HIV).

2. 4 O HTLV-1

2.4.1 Morfologia e estrutura

O HTLV-1 possui uma estrutura externa composta de um envelope formado de uma bicamada lipídica, contendo duas glicoproteínas de superfície; uma que ancora a proteína (gp46) e a glicoproteína transmembrana com a proteína (gp21); um core interno constituído de três proteínas: proteína do nucleocapsídeo ou p19, proteína do capsídeo ou p24 e proteína da matriz ou p15; neste core encontram-se duas cópias de ácido ribonucléico (RNA), e as enzimas transcriptase reversa, integrase e a protease ou Rnase, além do capsídeo protéico (**Figura 1**).

As proteínas do genoma virai são codificadas pelos seguintes genes: gen *gag*, que codifica as proteínas do core viral (p15, p19, p24); gen *pol*, responsável pela codificação das enzimas transcriptase reversa, RNase, endonuclease e protease; gen *env*, responsável pela codificação das

glicoproteínas externas do envelope; gen pX , que codifica a proteína tax p40 transativadora da região U3 do segmento LTR do genoma viral e de genes da célula infectada, que codificam a cadeia α do receptor para IL-1, IL-2, IL-3, fator de crescimento de granulócitos (GM-CSF); segmentos terminais longos LTR, presentes nas extremidades do genoma viral, contendo as regiões reguladoras da transcrição viral (Franchini, 1995). O HTLV-1 possui uma região de aproximadamente 2 kb, situada imediatamente acima da LTR-3, denominada de pX, que tem um papel importante na leucemogênese e regulação da expressão viral. Diferencia-se de seu parente mais próximo, o vírus linfotrópico de células T humanas do tipo 2 (HTLV-2), principalmente no gene pX do seu genoma, sendo no entanto homólogos em cerca de 65%.

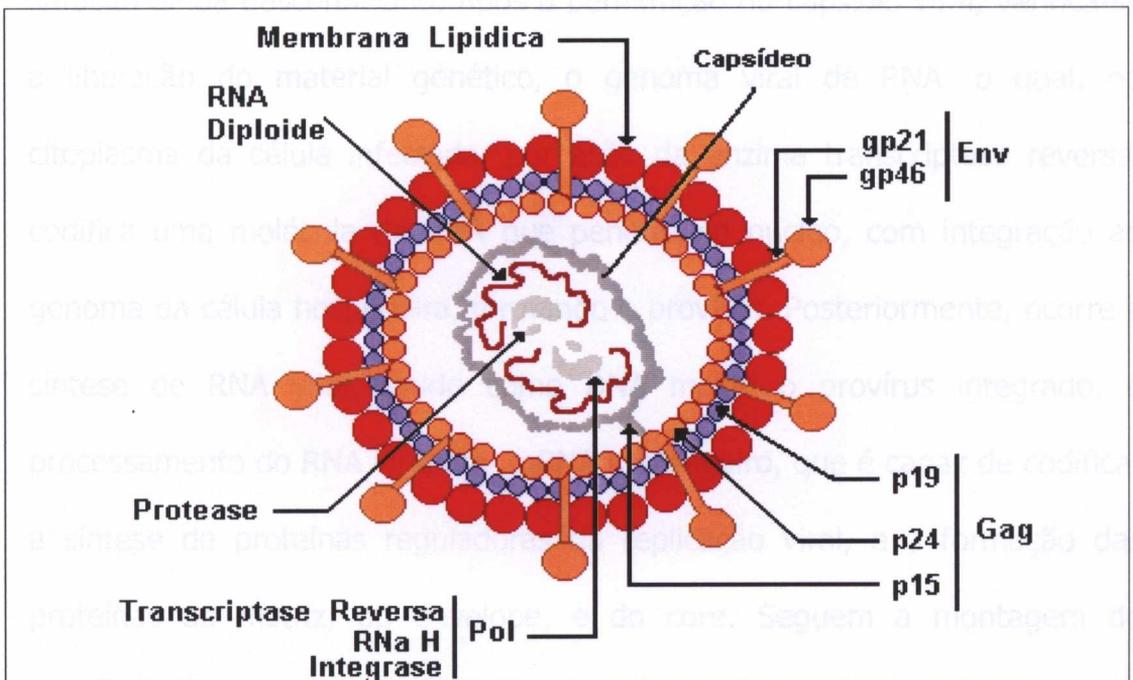


Figura 1. Representação Esquemática da Estrutura do HTLV-1

Fonte: Adaptado de Maniez-Montreuil M. Ann Biol Clin 1998.

2. 4. 2. Classificação em subtipos

O HTLV-1, com base na diversidade genotípica do segmento LTR, é classificado em cinco subtipos: cosmopolita, da África ocidental, centro-africano, japonês e melanesiano, não existindo uma relação entre os subtipos e a patologia específica, sendo a variabilidade genômica dependente da localidade geográfica de origem (Vidal *et al.*, 1994). Na cidade do Salvador o subtipo mais comum é o cosmopolita (alcantara Jr *et al.*, 2003).

2. 4.3. O ciclo replicativo viral

A infecção inicia-se quando o vírus se liga à superfície de nova célula alvo, o linfócito CD4⁺, através de um receptor de membrana do linfócito ainda desconhecido. Após a penetração do capsídeo viral, verifica-se a liberação do material genético, o genoma virai de RNA, o qual, no citoplasma da célula infectada, por ação da enzima transcriptase reversa, codifica uma molécula de DNA que penetra no núcleo, com integração ao genoma da célula hospedeira, formando o provírus. Posteriormente, ocorre a síntese de RNA virai, tendo como DNA molde o provírus integrado, o processamento do RNA virai em mRNA mensageiro, que é capaz de codificar a síntese de proteínas reguladoras da replicação viral, e a formação das proteínas da matriz, do envelope, e do core. Seguem a montagem do capsídeo e a ligação deste à membrana celular; e, por brotamento, ocorre a formação de nova estrutura virai, capaz de infectar novas células.

2. 4.4. Modos de transmissão do HTLV-1

A transmissão do HTLV se faz essencialmente por meio de células infectadas. As formas de transmissão conhecidas são: da mãe para o filho, por via sexual e por via parenteral.

2.4.4.1. Transmissão materno-infantil

Principal via de transmissão em áreas endêmicas, ocorre da mãe para o filho, principalmente pelo aleitamento, com uma taxa de transmissão de 20%, dependente da duração da amamentação e da quantidade de anticorpos maternos (Sugiyama *et al.*, 1986; Nakano *et al.*, 1986; Ville *et al.*, 1991; Bittencourt, 1998). Em estudo realizado em Okinawa no Japão, entre 352 crianças de mães soropositivo para o HTLV-1, 86 eram também soropositivo; enquanto entre 82 crianças com pais soropositivo, mas com mães soronegativo, nenhuma apresentava anticorpos anti-HTLV-1 (Kajiyama *et al.* 1986). Também no Japão, em Nagasaki, entre crianças nascidas de mãe soropositivo para o HTLV-1, 15,6% das que foram alimentadas exclusivamente com leite materno apresentaram soroconversão aos 18 meses de idade, comparadas com 8,5% das que foram parcialmente alimentadas com leite materno, e com 0,0% das crianças que não foram alimentadas com o leite materno (Hino *et al.*, 1987).

A transmissão transplacentária durante o parto e a contaminação no canal do parto raramente ocorre (Hirata *et al.*, 1992; Bittencourt *et al.*, 2001).

2.4.4.2. Transmissão sexual

A transmissão sexual ocorre mais freqüentemente do homem para a mulher, sendo nesta forma de 60,8%, e de 0,4% da mulher para o homem (Kajiyama *et al.*, 1986), o que explica a maior prevalência da infecção no sexo feminino (Kaplan *et al.*, 1996). Presume-se que a infecção seja transmitida por linfócitos infectados, presentes no sêmen e na secreção vaginal (Kajiyama *et al.*, 1986). Murphy *et al.* (1989), em estudo realizado com a população de uma clínica de doenças sexualmente transmissíveis (DST) na Jamaica, encontraram os seguintes fatores de risco da infecção pelo HTLV-1 entre as mulheres: presença de DST, número de parceiros sexuais durante a vida superior a dez, diagnóstico de sífilis. Já, entre os homossexuais do sexo masculino, os fatores de risco relacionaram-se à duração do relacionamento e ao número de parceiros (Bartholomew *et al.*, 1987).

2.4.4.3. Transmissão parenteral

A transfusão de componentes celulares de sangue contaminado pelo HTLV-1 encontra-se associada a uma taxa de soroconversão de 50% (Sandler *et al.*, 1991). De 406 pacientes japoneses com sintomas neurológicos de mielopatia associada ao HTLV-1 (HAM), 26% relataram ter se submetido a transfusão de sangue. O período de latência até a fase clínica foi de quatro anos (Osame *et al.*, 1990). O uso de seringas contaminadas, entre usuários de droga intravenosa, foi associado a risco significativo de infecção pelo HTLV-1 e HTLV-2 (Dourado *et al.*, 1998), a

prevalência encontrada da infecção pelo HTLV-1/2 foi de 35,2% entre 216 usuários de droga intravenosa.

2.5. A imunidade celular nos portadores do HTLV-1

2.5.1 Alterações imunológicas produzidas pelo HTLV-1

O HTLV-1 apresenta tropismo para linfócitos T com fenótipo CD4⁺, entretanto outras subpopulações de linfócitos podem estar infectadas *in vivo* (Höllsberg *et al.*, 1993). Nas células CD4⁺, a infecção está associada à expressão do receptor de interleucina 2 (IL-2R) de alta densidade, presente nas membranas celulares. A presença de altos níveis de IL-2R na superfície dos linfócitos T CD4⁺ pode contribuir para o desenvolvimento de formas graves de doenças relacionadas ao HTLV-1. O HTLV-1 produz uma resposta imune variada no hospedeiro, que tem sido relacionada à patogênese das diferentes manifestações clínicas.

A resposta imune celular constitui a defesa principal contra as infecções virais; diferentemente da resposta humoral, que pode neutralizar o vírus, a resposta celular tenta eliminar a célula infectada. Cerca de 10% das células T CD4⁺ são infectadas *in vivo*, porém, somente uma pequena fração produz a ativação do sistema imune (Höllsberg, 1999). A interação entre o HTLV-1 e o sistema imune celular ocorre pela atuação do vírus sobre a função da célula T do hospedeiro e a subsequente interação entre as células infectadas e os mecanismos de defesa celular. A ativação da célula T é inicialmente mediada pela proteína viral tax que atua na ativação da

transcrição, nas vias de transdução do sinal e controle do ciclo celular e apoptose. Essas propriedades da proteína tax podem explicar a capacidade do HTLV-1 para imortalizar as células T (Höllsberg, 1999).

2.5.2. Hiporreatividade ao PPD nos portadores do HTLV-1

Vários trabalhos, principalmente em regiões do Japão onde a prevalência da infecção pelo HTLV-1 é elevada, demonstram que as pessoas portadoras desse vírus apresentam uma diminuição da resposta cutânea ao PPD.

Em estudo realizado em duas cidades do Japão que apresentam altas taxas de infecção pelo HTLV-1, analisou-se a resposta ao PPD em um grupo controle de 126 pessoas não-infectadas pelo HTLV-1, e em 39 portadores do HTLV-1. A reação positiva ao PPD foi observada em 46% dos não-infectados, mas somente em 15% dos infectados, ou seja, três vezes menor que nos indivíduos do grupo controle. Também o tamanho da induração em resposta ao PPD foi maior entre os indivíduos não-infectados pelo HTLV-1 (Tachibana *et al.*, 1988).

Conclui-se que a infecção pelo HTLV-1 diminui a hipersensibilidade ao PPD, indicando uma interferência desse vírus na resposta do hospedeiro ao M.Tb.

Em outro estudo do mesmo grupo de pesquisadores, também realizado no Japão, foram comparadas as respostas de hipersensibilidade ao PPD e à fitohemoaglutinina (PHA), em portadores do HTLV-1 e em não-

portadores. Nesse estudo, foram avaliados 56 pacientes hospitalizados, com mais de 60 anos, sem imunossupressão, estando 22 deles com infecção pelo HTLV-1. Encontrou-se um risco relativo de 5,1 para a diminuição de resposta ao PPD e à PHA, significando uma possível diminuição de imunidade entre os portadores do HTLV-1 (Murai *et al.*, 1990).

No Estudo de Coorte Prospectivo Miyazaki, também realizado no Japão, que avalia a história natural da infecção pelo HTLV-1, e que tinha por objetivo verificar a reação cutânea ao PPD, em relação ao vírus e ao status hematológico, participaram 528 pessoas (Welles *et al.*, 1994). Destas, 25 eram portadoras do HTLV-1 com anormalidades de linfócitos, 125 eram portadores sem anormalidade de linfócitos e 378 eram soronegativo para o HTLV-1. Com essa coorte foi possível observar que a infecção pelo HTLV-1, *per se*, é fator de risco da diminuição da reatividade ao PPD, que ocorreu em 70,6% dos portadores e em 47,9% dos soronegativo ($p=0,0005$, OR 3,5 e IC 1,6 – 7,6). Nos indivíduos com título elevado de anticorpos contra o HTLV-1, houve uma diminuição da resposta cutânea ao PPD.

Avaliando-se a resposta ao PPD em 128 japoneses de uma área endêmica para o HTLV-1, nascidos antes de 1921 e que assumiram ter sido expostos ao M. Tuberculosis, Hisada *et al.* (1999) encontraram uma reação cutânea ao PPD fortemente diminuída em homens infectados pelo HTLV-1, em relação aos indivíduos não-infectados, com uma razão de chance de 7,3.

Para determinar os mecanismos da hiporreatividade ao PPD em pessoas infectadas pelo HTLV-1, Suzuki *et al.* (1999) examinaram a produção de citocinas em resposta ao PPD, em quatro grupos de pessoas: 1 - HTLV negativo e PPD não respondedor (n=11; NN), 2 - HTLV negativo e PPD respondedor (n=18; NP), 3 - HTLV positivo e PPD não respondedor (n=15; PN), 4 - HTLV positivo e PPD respondedor (n=15; PP). A estimulação *in vitro* com o PPD resultou em resposta proliferativa de interferon-gama (IFN- γ) nos grupos NP e PP ($p < 0,02$), com mínima produção de IFN- γ nos grupos NN e PN. A produção de interleucina 10 (IL-10) PPD específica foi significativamente reduzida no grupo PN ($p < 0,01$). Os outros três grupos tiveram níveis de IL-10 comparáveis entre si.

A adição de interleucina recombinante (IL-12), associada com a anti-IL-4, restaurou a resposta específica do PPD no grupo NN, o que não ocorreu no grupo PN. Entretanto a adição de IL-12 resultou no aumento da IFN- γ nos grupos NN e PN, sugerindo que a falta da IFN- γ não foi responsável pela anergia do PPD. Os autores concluíram que a anergia em pessoas infectados pelo HTLV-1 deve decorrer em parte da inabilidade para responder à interleucina 12 (IL-12).

2.6. Tuberculose (TB)

2.6.1. Aspectos históricos

A tuberculose é uma doença infecciosa que há vários séculos acomete a humanidade, havendo relato de sua presença em ossos humanos,

encontrados na Alemanha, datados de 8000 antes de Cristo. É uma doença infecto-contagiosa, cujo agente etiológico é o *Mycobacterium tuberculosis*, identificado por Robert Koch em 1882. O tratamento medicamentoso é comprovadamente eficaz e teve início em 1940. Antes de 1940, os pacientes ficavam confinados em sanatórios, em locais com clima de montanha, e os tratamentos eram à base de quinino, enxofre, cálcio, preparados de ouro, pneumotórax e cirurgia. Nas décadas de 50 e 60, grande parte dos pacientes ainda realizava o tratamento em sanatórios, por um período de 12 a 18 meses. Atualmente, o tratamento é realizado em nível ambulatorial, salvo nos casos graves ou complicados. A eficácia da terapêutica, em eliminar os bacilos, é muito alta, e ocorre em mais de 95% dos pacientes. Antes da quimioterapia específica, 50% dos doentes morriam, 25% tornavam-se crônicos e 25% curavam-se espontaneamente.

2.6.2. Epidemiologia da tuberculose

2.6.2.1. Situação mundial

Há atualmente, no mundo, cerca de 1,86 bilhão de pessoas infectadas pelo bacilo da tuberculose; e 100 milhões de novos infectados surgem a cada ano. A incidência é de cerca de 10 milhões de novos casos por ano, e uma mortalidade de 3 milhões de pessoas. Os países em desenvolvimento, juntamente com os subdesenvolvidos, concentram 95% dos casos de tuberculose, e 98% da mortalidade de todos os países (OMS 2000).

Com a epidemia de Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (Aids), houve um aumento de 12% de casos novos (OMS 1998).

2.6.2.2. Situação no Brasil

Estima-se uma incidência de 124 mil casos por ano (OMS 2000), porém, historicamente, nos últimos anos, o número de casos descobertos no Brasil tem sido menor que o estimado, situando-se em torno de 80 mil. Em 1999 foram diagnosticados 78.628, com uma incidência de 48/100.000 habitantes, estando o Brasil classificado como de médio risco da tuberculose (Clancy *et al.*, 1991) (**Quadro 1**), ocupando a 13^a posição entre os 22 países que são responsáveis por 80% dos casos mundiais. No Brasil, os Estados com maior número de casos notificados, em ordem decrescente foram: São Paulo (18.402), Rio de Janeiro (10.779), Bahia (7.794), Minas Gerais (5.336) e Rio Grande do Sul (4.816). Em termos de coeficiente de incidência, essa ordem se altera para: Amazonas (82,7/100.000 habitantes), Rio de Janeiro (78,1/100.000), Roraima (74,6/100.000 habitantes), Acre (71,4/100.000) e Bahia (59,99/100.000 habitantes) (Ruffino-Netto, 2001).

No Brasil, estima-se que 45 a 50 milhões de pessoas estão infectadas pelo *M. tuberculosis*.

Em relação à mortalidade, no ano 2000 foram notificados 5.879 óbitos por tuberculose, correspondendo a uma taxa de 3,8/100.000 habitantes. Em números absolutos, é a maior das Américas.

2.6.2.3. Situação da tuberculose na Bahia e em Salvador

Os últimos dados oficiais do Ministério da Saúde em relação ao Estado da Bahia são de 1999 (DATASUS - boletim eletrônico, Ruffino-Netto, 2001). A Bahia apresentou o terceiro maior número de casos novos, entre os Estados do Brasil, com um total de 7.794 (**Quadro 2**). A taxa de incidência foi de 59,99/100.000 habitantes, maior que a do Brasil, e a quinta em ordem decrescente entre todos os Estados brasileiros (**Quadro 3**).

A cidade do Salvador, no período de 1990 – 1999, apresentou uma incidência média de 131,5/100.000 habitantes (3 mil casos novos ao ano), e mortalidade de 5,8 / 100.000 habitantes (Xavier, 2002), representando cerca de 40% dos casos da Bahia e 4% dos casos do Brasil.

Quadro 1. Nível de gravidade do risco de tuberculose, conforme as taxas de incidência

Coefficiente de incidência por 100.000 habitantes	Risco
>1.000	Epidemia
> 100	Alto risco
10	Baixo risco
1	Em eliminação
0,1	Eliminado

Fonte: Clancy L. *et al.* Tuberculosis elimination in the countries of Europe and other industrialized countries. **Eur Respir J** 1991; 4(10): 1288-95.

Quadro 2. Casos novos de tuberculose segundo a Unidade da Federação. 1999 (Estados do Brasil com maior incidência)

Estado	Casos novos
São Paulo	18.402
Rio de Janeiro	10.779
Bahia	7.794
Minas Gerais	5.336
Rio Grande do Sul	4.816
Pernambuco	3.601
Ceará	3.578
Maranhão	2.929
Paraná	2.762
Pará	2.728
Amazonas	2.134
Santa Catarina	1.525
Total no Brasil	78.628

Fonte: Ruffino-Netto/ Ministério da Saúde / Datasus - boletim eletrônico 2001.

Quadro 3. Taxa de incidência de tuberculose segundo a Unidade da Federação. 1999 (Estados do Brasil com maior taxa de incidência)

Estado	Taxa de incidência
Amazonas	82,69
Rio de Janeiro	78,07
Roraima	74,55
Acre	71,41
Bahia	59,99
Maranhão	54,06
São Paulo	51,38
Ceará	50,35
Mato Grosso	50,18
Piauí	48,39
BRASIL	47,96

Fonte: Ruffino-Netto/ Ministério da Saúde / Datasus - boletim eletrônico 2001.

2.6.3. O sistema imune na tuberculose

A imunidade mediada por células, ou imunidade celular, desempenha um papel fundamental no controle da infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* (M.Tb). Quando os bacilos chegam aos alvéolos, eles têm quatro destinos potenciais (Dannenbergh, 1994). A resposta inicial do hospedeiro pode ser completamente efetiva, com a eliminação total dos bacilos, não havendo o desenvolvimento da doença no momento ou no futuro; pode haver uma multiplicação dos bacilos, causando doença clínica conhecida como tuberculose primária; os bacilos podem tornar-se latentes e jamais causar doença, sendo a infecção manifestada unicamente por um PPD reator; ou os bacilos latentes podem futuramente, ocorrendo imunossupressão do hospedeiro, começar a multiplicar-se, produzindo doença clínica conhecida como reativação endógena.

A maioria das pessoas infectadas desenvolve uma resposta de hipersensibilidade do tipo tardio, de duas a dez semanas depois da exposição. Porém, somente 5% a 10% dos infectados vêm a desenvolver a tuberculose doença, no decorrer da vida, devido aos mecanismos imunológicos celulares (Israel *et al.*, 1941).

Em hospedeiros com comprometimento das defesas imunes, como os pacientes com HIV, o risco de desenvolvimento da tuberculose é de cerca de 7% a cada ano, após o estabelecimento da infecção pelo M.Tb. Esses dados demonstram a importância do estado imunológico do hospedeiro no

desenvolvimento da tuberculose ou na permanência da infecção latente (Selwyn *et al.*, 1989).

A defesa inicial contra o bacilo da tuberculose, no nível dos alvéolos pulmonares, é o macrófago. Esta célula tem a capacidade de inibir o crescimento do bacilo através da fagocitose, participando de um contexto mais amplo da imunidade celular, com apresentação do antígeno e recrutamento de linfócitos T.

2.6.4. Destino do *Mycobacterium tuberculosis* depois de fagocitado

Uma vez no interior do macrófago, o M.Tb pode ser morto por vários mecanismos distintos e complexos, mediados por citocinas (**Figura 2**). O macrófago, por si mesmo, é capaz de produzir radicais de oxigênio e nitrogênio (óxido nítrico), impedindo ou dificultando o desenvolvimento do bacilo. Outras células da defesa imune, principalmente os linfócitos, são recrutadas por citocinas para auxiliar os macrófagos a eliminar ou controlar o crescimento do M.Tb. A integridade desses mecanismos de defesa pode ser decisiva para o estabelecimento do estado de infecção latente, ou desenvolvimento da tuberculose doença.

2.6.7. Resposta celular mediada por linfócitos T

Vários tipos de linfócitos estão envolvidos na defesa do organismo contra o M.Tb, porém a principal e mais importante célula envolvida na imunidade celular da tuberculose é o linfócito T CD4+ (Boom, 1996). Esse tipo de linfócito expressa receptores celulares, e reconhece antígenos que tenham sido processados pelo fagossoma e apresentados como pequenos peptídeos,

no contexto de molécula do Complexo de Histocompatibilidade principal (MHC) classe II. Os linfócitos CD4⁺ auxiliam o hospedeiro a ampliar sua resposta imune, ativando células efectoras e recrutando outras células ao sítio da doença. Por outro lado, o linfócito T CD8⁺ reconhece antígenos que são apresentados por moléculas do MHC classe I. Este atua com ação de citotoxicidade diretamente na célula alvo. O lavado broncoalveolar (LBA) demonstra um maior número de células CD4⁺ no sítio da doença, havendo uma diminuição dessa resposta em pacientes com infecção pelo HIV (Law, 1996). Os linfócitos T CD4⁺ podem ser divididos em duas classes fenotípicas, linfócitos Th1 e linfócitos Th2 (Romagnani, 1996, 1997; Delespesse, 1997), ambos são derivados do Tho, ou célula nula. Sua diferenciação ocorre a partir da ação de citocinas, especialmente a interleucina 12 (IL-12). O Th1 é caracterizado, principalmente, por sua capacidade de produzir interleucina 2 (IL-2) e interferon-gama (IFN- γ); e o Th2, por produzir IL-4, IL-5 e IL-10.

Essa resposta da imunidade celular, principalmente pela IL-2 e pelo interferon-gama, auxilia o macrófago a vencer a luta contra o bacilo, ocorrendo, no final, a formação do granuloma fibrosado (Kritski *et al.*, 2000).

2.6.8. Fenótipo de linfócitos CD4⁺ na tuberculose

Vários estudos têm identificado a resposta dos linfócitos T à presença da tuberculose. Surcel *et al.* (1994) estudaram a resposta proliferativa e a produção de citocinas, em células mononucleares do sangue periférico de pacientes com tuberculose e de indivíduos normais do grupo controle, submetidas ao estímulo de antígenos bacilares. Nos

pacientes com tuberculose, houve um aumento da proliferação e secreção de IL-4, o que não ocorreu nos indivíduos normais.

Comparando 45 pacientes com tuberculose pulmonar e 16 indivíduos do grupo controle com PPD positivo, Sánchez *et al.* (1994) encontraram níveis diminuídos de IFN- γ e níveis elevados de IL-4 nos pacientes, em relação aos observados nos indivíduos do segundo grupo. Concluíram que os pacientes com tuberculose tiveram uma resposta do tipo Th2, enquanto os não doentes, porém infectados pelo M.Tb, apresentaram uma resposta Th1.

Estudos que analisam a resposta celular, no sítio da doença, indicam que existe, nos pacientes com tuberculose em atividade, uma resposta imune celular modulada pela IL-12. Zhang *et al.* (1994), estudando a produção de citocinas no líquido pleural de pacientes com derrame pleural de etiologia tuberculosa, detectaram elevados níveis de IL-12.

A elucidação do papel de IL-12, como um regulador da resposta da célula T, vem de vários estudos adicionais. Comparando pacientes com tuberculose multidroga-resistente (MDR) a indivíduos dos grupos controle com PPD positivo e PPD negativo, McDyer *et al.* (1997), estimulando as células mononucleares do sangue periférico, com o M.Tb e o PPD, encontraram menor proliferação e secreção de IL-12 e IFN- γ nos pacientes com tuberculose MDR que nos indivíduos sadios com PPD positivo e negativo. A produção de IFN- γ pode ser restaurada se IL-12 suplementar for adicionada ao sangue antes da estimulação.

Dois trabalhos recentes sugerem que a intensidade da resposta imune do tipo Th1 esteja diretamente relacionada às manifestações clínicas da tuberculose. Sodhi *et al.* (1997) demonstraram que níveis baixos de interferon-gama no sangue periférico estão associados à forma de doença severa. Condos *et al.* (1998) mostraram que pacientes com doença clínica e radiológica limitada apresentavam linfocitose nas regiões pulmonares comprometidas, e que esses linfócitos produziam altos níveis de IFN- γ . Os pacientes com doença avançada não apresentavam linfócitos do tipo Th1.

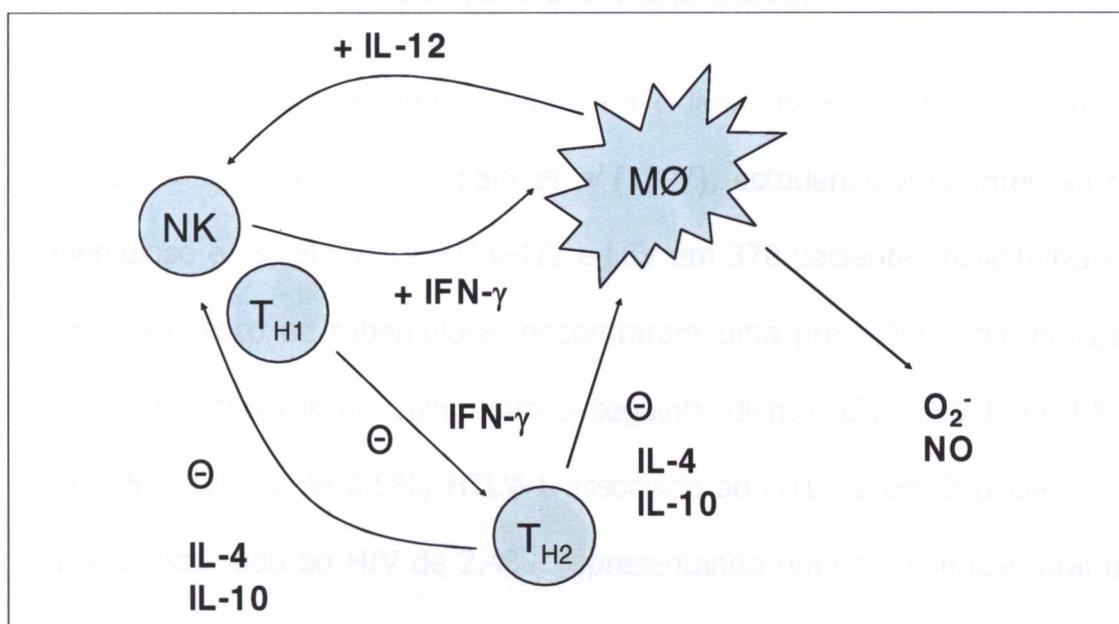


Figura 2. Resumo da interação do macrófago com linfócitos na tuberculose. Linfócitos T CD4+ (Th1) e linfócitos T "natural killer" (NK cell) secretam interferon-gama, ativando os macrófagos alveolares e levando-os a produzir uma variedade de substâncias, inclusive radicais ativos de oxigênio e nitrogênio, que são envolvidos na inibição do crescimento ou destruição do bacilo da tuberculose. Os macrófagos também secretam interleucina 12 (IL-12), ampliando essa resposta. Embora IL-4 e IL-10 possam inibir a função do macrófago, não há evidência de que essas citocinas estejam presentes de forma significativa na tuberculose; provavelmente pela ação supressora do interferon sobre os linfócitos T CD4+ tipo 2 (Th2)

* Schluger NW, Rom WN. The host immune response to tuberculosis. State of art. Am J Respir Crit Care Med 1998, 157:679-691.

2.7. Associação: tuberculose e HTLV-1

2.7.1 Prevalência da tuberculose em portadores do HTLV-1 no Brasil

Em estudo de prevalência da infecção pelo HTLV-1/2, realizado no Estado da Bahia (Moreira *et al.*, 1993) com 327 indivíduos aparentemente saudáveis e com 337 pacientes portadores de diversas doenças, os autores encontraram uma prevalência de 1,8% no primeiro grupo e de 18,4% (62/337) entre as pessoas doentes. Em relação à tuberculose, a prevalência foi de 11,1% (10/90) entre os pacientes hospitalizados.

Em outro trabalho realizado na cidade do Salvador, também no Estado da Bahia, Pedral-Sampaio *et al* (1997), estudando a co-infecção de tuberculose e os retrovírus HTLV-1/2 e HIV em 378 pacientes hospitalizados com diagnóstico de tuberculose, encontraram uma prevalência da infecção por esses retrovírus de 16%, com a seguinte distribuição: HIV-I de 4,8% (18/378), HTLV-1 de 8,5%, HTLV-1 associado ao HTLV-2 em 2 pacientes e HTLV-1 associado ao HIV de 2,4%, representando uma prevalência total da infecção pelo HTLV-1 de 11,4%.

2.7.2. Prevalência da tuberculose em portadores do HTLV-1 no mundo

Em Estudo Nacional de Vigilância em Infecções Virais, realizado na Nigéria, no período de 1985 a 1991 (Olaleye *et al.*, 1994), a sorologia para HTLV-1 /2 foi realizada em um total de 1.640 pessoas. Dos pacientes com tuberculose, 3,6% apresentaram sorologia positiva para o HTLV-1 e 2,9% para o HTLV-2.

2.7.3. O HTLV-1 como fator de risco do aumento da tuberculose

Em estudo caso controle realizado no Senegal, com o objetivo de avaliar o HTLV-1 como fator de risco para a tuberculose (Kaplan *et al.*, 1994), os 197 primeiros pacientes hospitalizados com tuberculose foram selecionados no ano de 1991, entre 500 doentes que participavam de um outro estudo sobre a Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (Aids). Os 197 indivíduos do grupo controle foram pareados de um total de 3.014 pacientes envolvidos, também, em um outro estudo sobre o HIV, realizado em um hospital geral no ano de 1990. No grupo de tuberculosos, a positividade para HTLV-1 foi de 1,5% e no grupo controle de 1,1%, representando um odds ratio (OR) de 1,4 e p não significativo.

Em artigo de revisão sobre as complicações infecciosas nos portadores do HTLV-1, Marsh (1996) relatou que vários estudos demonstraram uma diminuição da reatividade do teste com proteínas do bacilo da tuberculose, purificado protéico derivado do M.Tb (PPD), significando uma baixa da imunidade mediada por células T, com uma forte probabilidade de haver entre os portadores desse vírus uma maior incidência de tuberculose. Comentou que o único trabalho da literatura, realizado com esse objetivo específico (Kaplan *et al.*, 1994), não havia demonstrado uma associação positiva. Acrescentou ainda não ter sido conclusivo o resultado, em razão da metodologia utilizada, sugerindo a realização de um estudo caso controle ou prospectivo, visando a responder a essa questão.

Em correspondência encaminhada ao Clinical Infectious Diseases, Seaton comentou a revisão de Marsh, descrita acima (Seaton, 1997). Referiu ter realizado, em Papua New Guinea, teste de aglutinação para a detecção do HTLV-1 em 102 pacientes com tuberculose (Seaton, 1996), todos soronegativo para HIV; em nenhum paciente, o teste foi positivo para o HTLV-1. Comentou que esse resultado provavelmente se deveu à pequena sobrevida da população, ao fato de a tuberculose, em Papua New Guinea, acometer principalmente crianças e adultos jovens, combinado com o longo período de latência para a detecção de anticorpos contra o HTLV-1. Esses fatores, juntamente com o método utilizado para o diagnóstico, provavelmente proporcionaram a não detecção da infecção pelo HTLV-1 nos pacientes com tuberculose.

2.8. Diagnóstico laboratorial do HTLV-1/2

O diagnóstico da infecção pelo HTLV-1/2 é realizado com base em exames sorológico e molecular, através dos quais são detectados anticorpos para esses vírus, presentes no soro dos indivíduos infectados (HTLV-1/2 Triagem e diagnóstico – Ministério da Saúde, 1998). Esses exames são divididos em testes de triagem e testes confirmatórios. Os principais testes de triagem são: Aglutinação de partículas (látex ou gelatina) e Elisa (ensaio imunoenzimático). Os confirmatórios são: Imunofluorescência indireta (IFI), Western blot (WB) e Reação de ampliação de ácidos nucleicos (PCR).

2.8.1. Testes de triagem

O Elisa é o método mais comumente utilizado para a realização do exame de triagem (Thorstensson *et al.*, 2002). Utiliza enzimas para evidenciar a interação antígeno–anticorpo, revelada por um cromógeno. Seu princípio baseia-se em uma fase sólida composta por antígenos de lisados virais, os quais fornecem proteínas do vírus. Nessa fase sólida, é colocado o soro a ser examinado, havendo, neste, anticorpos contra o HTLV-1 ou o HTLV-2; formam-se, então, complexos imunológicos como resultado da interação dos antígenos presentes na fase sólida com anticorpos contra o HTLV-1 ou o HTLV-2, presentes na amostra examinada.

O resultado é determinado pela leitura em espectrofotômetro. Cada conjunto de diagnóstico indica como calcular o ponto de corte, a partir do qual a reação é interpretada como reagente, não reagente, ou indeterminada. Esse último resultado é estabelecido quando existe um intervalo de 10% a 20% abaixo ou acima do ponto de corte, denominado zona cinza.

Os primeiros testes de Elisa, surgidos na década de 1980, eram compostos por antígenos do HTLV-1 nativo ou lisados celulares infectados com esse vírus, o qual apresenta grande homologia com o HTLV-2, produzindo reações cruzadas com esse último vírus, como também resultados falso-negativos para o HTLV-2 (Hjelle *et al.*, 1991, 1993).

Com a incorporação da glicoproteína transmembrana recombinante rgp21 ao lisado viral da fase sólida, houve melhora da sensibilidade e da especificidade (Lal *et al.*, 1992).

Em uma terceira geração do teste de Elisa, na qual a fase sólida e o conjugado são constituídos por proteínas recombinantes e peptídeo sintético de regiões específicas do core e do envelope do HTLV-1 e do HTLV-2, obtiveram-se maior sensibilidade e especificidade, sendo atualmente o teste indicado para a realização de triagem (Couroucé *et al.*, 1998, 1999; Andersson *et al.*, 1999).

Mesmo com a melhoria observada com os novos testes de Elisa, o valor preditivo positivo ainda é baixo, principalmente em locais com baixa prevalência. Em estudo realizado no Brasil, esse valor foi de 7% (Fachini *et al.*, 1998). Os resultados falso-positivos ainda são freqüentes (Busch *et al.*, 1994; Lal *et al.*, 1994). Portanto, as amostras que apresentam resultados positivos nos testes de Elisa devem ser submetidas a testes mais específicos para a confirmação da soropositividade para o HTLV-1 ou para o HTLV-2 (Thorstensson *et al.*, 2002).

2.8.2. Testes confirmatórios

O Western blot é o teste confirmatório mais utilizado e tem o propósito de confirmar e discriminar os resultados positivos ou indeterminados. É um método imunoenzimático que consiste na utilização de membranas (fitas) de nitrocelulose recobertas com antígenos individuais do HTLV, os quais detectam anticorpos contra proteínas virais específicas,

encontrados na amostra examinada. A discriminação entre o HTLV-1 e o HTLV-2 é demonstrada pela identificação da proteína rgp 46-I para o primeiro e da proteína rgp 46-II para o segundo.

A leitura é realizada sem a necessidade de aparelhos, comparando-se as bandas identificadas na fita de nitrocelulose. Havendo a presença de reatividade com GAG (p19 com ou sem p24) e ENV (GD21 e rgp46), o resultado é positivo para o HTLV-1; reatividade com GAG (p24 com ou sem p19) e ENV (GD21 e rgp46-2), o resultado é positivo para HTLV-2; reatividade com GAG (p19 e p24) e ENV (GD21), é considerado positivo para o HTLV sem distinção entre HTLV-1 ou HTLV-2; bandas reagentes do HTLV, porém não relacionadas às anteriores, o resultado é indeterminado, ausência de bandas caracteriza um resultado negativo.

A Organização Mundial de Saúde recomenda que os testes confirmatórios sejam capazes de identificar anticorpos contra proteínas da região core (gag) e do envelope do HTLV-1 e do HTLV-2. Os vários testes atuais têm essa possibilidade, pois apresentam a capacidade de identificar anticorpos para proteínas de HTLV-1 e HTLV-2, do core (GAG) e do envelope (ENV). Esse teste apresenta uma proteína específica recombinante do envelope do HTLV-1 (rgp 46-I), e uma proteína específica recombinante do envelope do HTLV-2 (rgp 46-II), além de GD21, um comum e específico epítipo de proteína do envelope de ambos os vírus.

A sensibilidade total de cada tipo de especificação, rgp-I e rgp-II, é estimada em mais de 97%. Em estudo realizado por Varma *et al.* (1995) variou de 95% a 100% para a proteína rgp46-I e foi maior que 98% para a proteína rgp46-II, entre amostras confirmadas pelo exame de PCR. A pequena percentagem de amostras que não são reativas a uma dessas proteínas, e que reagem com pelo menos GD21 e uma ou mais bandas de GAG, p19 ou p24, define o critério de HTLV soropositivo (padrão 4) ou indeterminado (padrão 5).

2.8.3. Fluxograma para diagnóstico do HTLV-1/2 em laboratórios de saúde pública – Ministério da Saúde

Teste de triagem: A amostra é submetida ao teste de triagem; se não for reagente, o resultado é definido como negativo. Amostras reagentes e indeterminadas devem ser retestadas em duplicata, com o mesmo conjunto diagnóstico. Sendo nos dois testes não reagentes, o resultado é definido como negativo para HTLV-1/2. As amostras reagentes, discordantes ou indeterminadas devem ser submetidas ao teste confirmatório.

Teste confirmatório: Quando o teste confirmatório utilizado for o Western blot (o mais utilizado), a amostra reagente tem o resultado definido como positivo e a não reagente como negativo. O paciente com resultado indeterminado deve ser acompanhado a cada seis meses, até definição do perfil sorológico.

As amostras com este resultado, e que tenham reatividade à proteína p19 e/ou ao GD21, essa periodicidade deve ser observada, pois tal

condição pode ser indicativa de um período, ainda, de soroconversão (Lal, 1996). Se o padrão for de reatividade à proteína p19 e/ou à p24, a probabilidade de infecção é baixa, não havendo necessidade de testes posteriores.

Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) é uma metodologia da biologia molecular em que se processa a amplificação de ácidos nucléicos. Um único segmento de DNA ou RNA é ampliado de forma exponencial através de 30 a 40 ciclos de atividade da enzima termorresistente polimerase. Ao final, se houver amplificação do segmento específico, a reação será considerada positiva para o HTLV-1 ou HTLV-2 (Wendel, 2000; Poiesz *et al.*, 2000). O PCR é indicado principalmente para confirmar ou refutar os resultados de amostras classificadas como indeterminadas.

3.

OBJETIVOS DO ESTUDO

3.1. Objetivo principal

Avaliar a existência de associação entre o HTLV-1 e a tuberculose, e o possível papel desse vírus como fator de risco do aumento da ocorrência de tuberculose.

3.2. Objetivos secundários

- ✓ Avaliar a prevalência da infecção pelo HTLV-1/2 entre os pacientes com tuberculose em tratamento ambulatorial;
- ✓ Avaliar a prevalência do HTLV-1/2 entre os indivíduos do grupo controle sem tuberculose;
- ✓ Estimar o potencial impacto da infecção pelo HTLV-1 na situação epidemiológica da tuberculose;
- ✓ Comparar a prevalência do HTLV-1/2 com a do HIV nos casos e nos controles.

4.

JUSTIFICATIVA

A incidência de tuberculose na cidade do Salvador apresentou uma média histórica, na última década, de 3 mil novos casos ao ano, com um coeficiente médio de aproximadamente 133/100.000 habitantes (Secretaria Estadual de Saúde – Sesab., 1991-1998; Xavier, 2002). Em 2001, foram diagnosticados 3.825 novos casos, elevando a incidência para 153/100.000 e colocando a cidade do Salvador em posição caracterizada por alto nível de gravidade da tuberculose, conforme a incidência por 100.000 habitantes (0,1 eliminado; 1 em eliminação; 10 baixo risco; 100 alto risco; 1.000 epidemia).

Salvador apresenta em torno de 40% dos casos da Bahia, além de uma taxa de mortalidade que é o dobro da do Estado da Bahia e também da taxa do Brasil (Secretaria Estadual de Saúde – Sesab; Xavier, 2002).

Em relação ao HTLV-1, Salvador apresenta a mais elevada prevalência do Brasil. Em estudo realizado no período de julho a setembro de 1993, por Galvão-Castro (1997), a sorologia para o HTLV-1 foi positiva em 1,35% de 1.040 doadores de sangue, enquanto a média no Brasil foi de 0,41%.

A prevalência do HTLV-1 em pacientes hospitalizados com tuberculose, na cidade do Salvador, foi de 11,1% em estudo realizado por Moreira *et al* (1993). Pedral-Sampaio *et al*. (1997) encontraram também uma prevalência de 11% em pacientes hospitalizados com tuberculose, e taxa de mortalidade mais elevada nos pacientes com sorologia positiva para o HTLV-1 (25%), em relação aos tuberculosos com sorologia negativa (8%).

A imunidade celular nos portadores sadios, infectados pelo HTLV-1, foi estudada principalmente na população japonesa, que apresenta alta prevalência de infecção pelo HTLV-1. Encontrou-se uma hiporreatividade ao teste tuberculínico (PPD), demonstrando que existe uma possível diminuição da imunidade celular entre os portadores assintomáticos desse vírus (Tachibana *et al.*, 1988; Murai *et al.*, 1990; Welles *et al.*, 1994; Hisada *et al.*, 1998, 1999; Suzuki *et al.*, 1999).

Essa diminuição de imunidade provocada pelo HTLV-1 poderla favorecer o desenvolvimento da tuberculose em pessoas infectadas pelo bacilo da tuberculose, como já é bem estabelecido com relação à Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (Aids), contribuindo para o aumento da incidência de tuberculose, principalmente onde a prevalência de ambas as infecções é elevada.

O fato de a literatura mundial não ser definitiva, ao responder se as pessoas infectadas pelo HTLV-1 desenvolvem mais tuberculose que as não-infectadas, justifica a realização do presente estudo. Além disso, a cidade do Salvador apresenta características propícias para a realização desta pesquisa, por ter a maior prevalência da infecção pelo HTLV-1 entre as capitais brasileiras (Galvão-Castro *et al.*, 1997), como também uma elevada incidência de tuberculose.

5. **MATERIAL E MÉTODOS**

5.1 Área e população do estudo

O estudo foi realizado na cidade do Salvador, localizada no Estado da Bahia, na Região Nordeste do Brasil. A cidade possui, segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) 2002, uma área de 706,799 km² e uma população de 2.520.000 habitantes.

A Secretaria Municipal de Saúde é responsável pela assistência básica de saúde pública. Sua estrutura administrativa e de assistência médica distribui-se em doze distritos sanitários (**Figura 3**). A seleção dos pacientes com tuberculose foi realizada em cinco desses distritos: Centro Histórico, Itapagipe, Barra/Rio Vermelho, Cabula/Beiru e Subúrbio Ferroviário, representando uma população de 1.231.812 habitantes, equivalente a 49% da população do município de Salvador. Os indivíduos do grupo controle foram selecionados entre os pacientes do Ambulatório Geral Silva Lima, do Hospital Santa Izabel da Santa Casa de Misericórdia da Bahia, que atende à população de baixa renda da cidade do Salvador pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

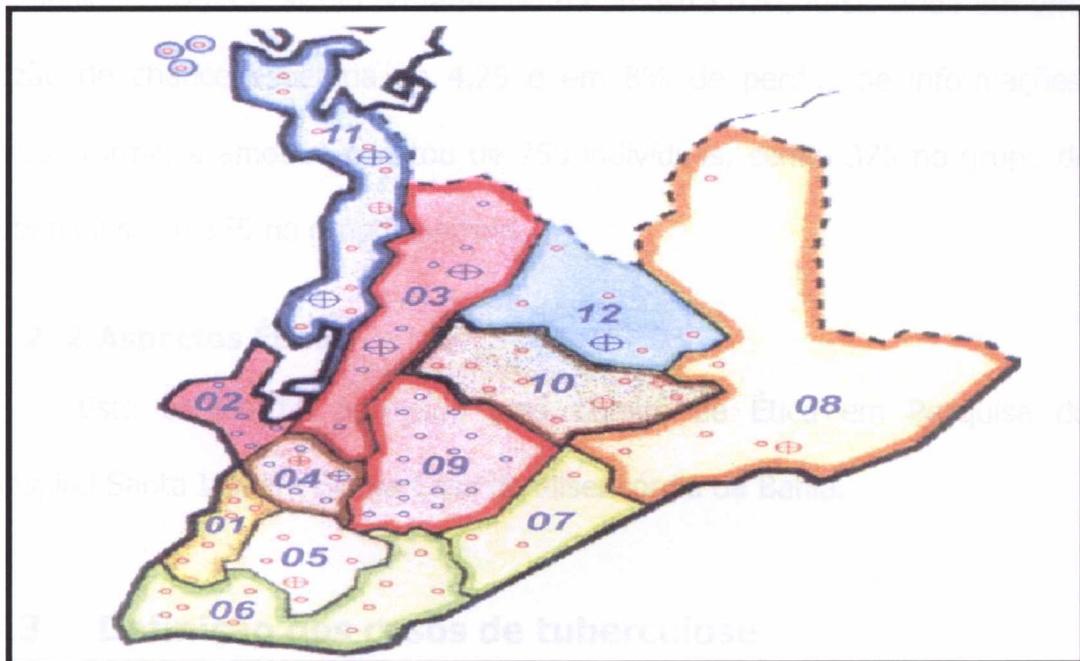


Figura 3. Distritos sanitários da cidade do Salvador: 01- Centro Histórico*, 02- Itapagipe*, 03- São Caetano/Valéria, 04- Liberdade, 05- Brotas, 06- Barra/Rio Vermelho*, 07- Boca do Rio, 08- Itapoã, 09- Cabula/Beiru*, 10- Pau da Lima, 11- Subúrbio Ferroviário*, 12- Cajazeiras.

* Distritos incluídos na pesquisa

5.2.1 Desenho do estudo e amostra

Delineamento: Estudo caso controle não pareado.

Amostra: Foi definida com base em confiança de 95% ($\alpha = 0,05$) e poder de 80%. A prevalência do HTLV-1 nos indivíduos do grupo controle, sem tuberculose, utilizada no cálculo da amostra foi de 1,35%, baseando-se em pesquisa multicêntrica brasileira sobre infecção pelo HTLV-1 em doadores de sangue, que demonstrou esse valor na cidade do Salvador (Galvão-Castro, 1997). A prevalência entre os doentes ambulatoriais com tuberculose foi estimada em 5,5%, tomando-se como base dois estudos anteriores, em pacientes hospitalizados com tuberculose, também realizados na cidade do Salvador, que detectaram uma prevalência de 11% (Moreira, 1993; Pedral-

Sampaio, 1997). O cálculo do tamanho da amostra baseou-se ainda em uma razão de chance esperada de 4,25 e em 8% de perdas de informações. Dessa forma, a amostra constou de 750 indivíduos, sendo 375 no grupo de tuberculosos e 375 no grupo controle.

5. 2. 2. Aspectos Éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Santa Izabel – Santa Casa de Misericórdia da Bahia.

5.3 Definição dos casos de tuberculose

Pacientes com diagnóstico firmado de tuberculose pulmonar com baciloscopia positiva ou negativa e tuberculose ganglionar confirmada pelo exame histopatológico. Todos os pacientes estavam em tratamento ambulatorial e apresentavam o primeiro episódio da doença, independentemente do tempo que já tinham de tratamento, que foi do diagnóstico até o sexto mês.

5.3.1. Critérios para o diagnóstico de tuberculose

Foram baseados no Manual Técnico para o Controle da Tuberculose do Ministério da Saúde (1995), segundo o qual tem tuberculose “Todo indivíduo que tem esse diagnóstico confirmado por baciloscopia ou cultura e aquele em que o médico, com base em dados clínico-epidemiológicos e no resultado de exames complementares, firma o diagnóstico de tuberculose”, e nos critérios determinados pela Organização Mundial de Saúde (OMS, 2001).

5.3.2. Definição de tuberculose pulmonar com baciloscopia positiva

Foram considerados casos de tuberculose pulmonar com baciloscopia positiva, os pacientes com: duas baciloscopias positivas, uma baciloscopia positiva e uma cultura positiva, uma baciloscopia positiva e imagem radiológica sugestiva de tuberculose, duas ou mais baciloscopias negativas e uma cultura positiva.

5.3.3. Definição de tuberculose pulmonar com baciloscopia negativa

Duas baciloscopias negativas ou sem baciloscopia quando o paciente não conseguir expectorar. Obrigatoriamente com imagem radiológica suspeita e achados clínicos e/ou outros exames complementares que permitam ao médico efetuar um diagnóstico de tuberculose.

Critérios clínicos: Tosse, principalmente com duração de três semanas ou mais; febre, principalmente vespertina; sudorese noturna e perda ponderal (Manual Técnico para o Controle da Tuberculose - Ministério da Saúde 2002).

Critérios de imagem radiológica suspeita: Imagem na radiografia do tórax de: infiltrado heterogêneo, condensação, nódulos, estrias, retração e cavitação. Essa imagem deve estar localizada de preferência, em lobo superior e em região posterior.

5.4. Critérios de inclusão e de exclusão nos dois grupos de estudo

5.4.1. Critérios de inclusão no grupo de tuberculose

- Concordar em participar da pesquisa e assinar o Consentimento Livre e Esclarecido
- Ser maior de 15 anos
- Ter diagnóstico firmado de tuberculose pulmonar ou ganglionar com histologia positiva e estar no primeiro episódio de tuberculose
- Residir em Salvador.

5.4.2. Critérios de exclusão no grupo de tuberculose

- Gestante
- Portadores de doenças que provoquem imunossupressão:
 - Câncer diagnosticado ou suspeito
 - Colagenose diagnosticada ou suspeita
 - Uso crônico de corticóides
 - HIV positivo
- Exclusão, por revisores, quando não concordarem com o diagnóstico.

5.4.3. Critérios de inclusão no grupo controle

- Concordar em participar da pesquisa e assinar o Consentimento Livre e Esclarecido
- Ser maior de 15 anos
- Residir em Salvador
- Não apresentar suspeita diagnóstica de patologias, após o exame clínico, ou apresentar patologias agudas ou subagudas sem maiores implicações clínicas, ou patologia crônica que não provoque imunossupressão.

5.4.4. Critérios de exclusão no grupo controle

- Gestantes
- Portadores de doenças que provoquem imunossupressão:
 - Câncer diagnosticado ou suspeito
 - Colagenose diagnosticada ou suspeita
 - Uso crônico de corticóides
 - Infecções agudas
 - HIV positivo

5.5. Coleta de dados

O estudo foi realizado no período de um ano, entre setembro de 2001 e outubro de 2002. A inclusão dos casos ocorreu com a seguinte distribuição temporal nos cinco distritos sanitários: Centro Histórico (2º Centro de Saúde Municipal – Ramiro de Azevedo), de dezembro de 2001 a outubro de 2002; Itapagipe (Hospital São Jorge – Setor de Tisiologia), de novembro de 2001 a maio de 2002; Barra / Rio Vermelho (Instituto Brasileiro para Investigação do Tórax – Ibit), de novembro de 2001 a março de 2002; Cabula / Beiru (11º Centro Municipal de Saúde), de outubro de 2001 a maio de 2003; Subúrbio Ferroviário (Centro de Saúde Municipal Adroaldo Albergaria), de setembro 2001 a maio 2002.

Os indivíduos do grupo controle foram selecionados no Ambulatório Geral do Hospital Santa Izabel, da Santa Casa de Misericórdia, de maio de 2002 a outubro de 2002.

Todos os pacientes com tuberculose e também os indivíduos do grupo controle, após assinatura do Consentimento Livre e Esclarecido (anexo 2), responderam a um questionário (anexo 1), no qual constavam dados de identificação, situação econômica e social, história clínica, fatores de risco da tuberculose e variáveis potencialmente confundidoras como: atividade sexual, uso de drogas ilícitas e transfusão de sangue. Em todos os indivíduos dos dois grupos, realizou-se, imediatamente após o preenchimento do questionário, a coleta de 10 ml de sangue, que eram enviados para o Laboratório Avançado de Saúde Pública (Lasp) da Fundação Osvaldo Cruz

(Fio Cruz), especializado em retrovírus, objetivando a realização de sorologias para o HTLV-1/2 e o HIV.

5.6. Testes sorológicos para o diagnóstico dos indivíduos infectados pelo HTLV-1 e pelo HTLV-2.

Os testes foram realizados, seguindo as orientações e determinações do Ministério da Saúde.

A triagem para o HTLV-1/2 foi realizada, utilizando-se a pesquisa de anticorpos para ambos os vírus, pelo método de Elisa (ORTHO® HTLV-1 e HTLV-2 ELISA. Raritan, New Jersey-USA) por captura de anticorpos, que utiliza a combinação de quatro antígenos recombinantes: antígeno do envelope para o HTLV-1 e o HTLV-2 e antígeno do core para cada um dos dois vírus.

Nesse método, as reações são interpretadas como reagentes, não reagentes (resultado negativo) ou indeterminadas. A amostra não reagente tem o seu resultado definido como negativo para o HTLV-1/2. As amostras reagentes e as indeterminadas devem ser retestadas em duplicata, se as duas amostras forem negativas o resultado é definido como negativo, porém, quando as duas amostras são reagentes, ou uma é reagente e a outra negativa, ou amostras com resultado indeterminado, devem ser submetidas ao teste confirmatório do Western blot (WB).

O WB utilizado foi o HTLV BLOT 2.4, Genelabs Diagnostics (Science Park Drive, Singapore), que apresenta a capacidade de identificar anticorpos para proteínas de HTLV-1 e HTLV-2, do core (GAG) e do envelope (ENV).

Os resultados foram interpretados de acordo com as recomendações do fabricante, havendo cinco possíveis resultados:

- Padrão 1: SORONEGATIVO: nenhuma reatividade às proteínas do HTLV
- Padrão 2: SOROPOSITIVO PARA O HTLV-1: reatividade à GAG (p19 com ou sem p24) e a dois produtos do envelope (GD21 e rgp46-I)
- Padrão 3: SOROPOSITIVO PARA O HTLV-2: reatividade à GAG (p24 com ou sem p19) e a dois produtos do envelope (GD21 e rgp46-II)
- Padrão 4: SOROPOSITIVO PARA O HTLV (não sendo possível a discriminação entre o HTLV-1 e o HTLV-2): reatividade à GAG (p19 e p24) e a um produto do envelope (GD21)
- Padrão 5: INDETERMINADO: presença de bandas específicas, porém sem os critérios descritos acima relativos à soropositividade para HTLV-1, HTLV-2 ou HTLV.

5.7. Método estatístico

5.7.1. Descrição estatística

Os dados foram descritos usando-se as medidas de posição e dispersão adequadas aos tipos das variáveis estudadas (**Tabela 1**): Freqüências, para as nominais; Mediana e intervalos, para as ordinais e contínuas sem distribuição normal. Para a verificação de aderência à distribuição normal, utilizou-se a prova de Shapiro-Wilk.

5.7.2. Análise estatística

A variável dependente principal deste estudo foi a definição de casos e controles (tuberculose e não tuberculose). Uma análise de subgrupo foi realizada, utilizando-se a variável presença de HTLV-1 (sim ou não) como variável dependente.

A variável independente principal neste estudo foi o resultado da sorologia para o HTLV-1. A sua influência sobre a variável dependente tuberculose foi avaliada após ajuste estatístico para os efeitos das demais variáveis.

A associação entre as variáveis nominais e a variável dependente foi avaliada pelo teste do qui-quadrado de Pearson sem correção de continuidade, com correção de Yates, ou pelo teste exato de Fisher, quando indicado.

A associação entre variáveis independentes ordinais ou contínuas assimétricas e a variável dependente foi testada pelo método não paramétrico de Mann-Whitney.

A associação entre a variável principal independente (HTLV-1) e a presença ou não de tuberculose foi medida pela razão de chance ("odds ratio", OR), com intervalo de confiança a 95%, ajustada para o efeito das demais variáveis através de um modelo de regressão logística não condicional.

Em todas as análises, foi utilizado o nível de confiança de 95% ($\alpha = 0,05$) para inferência estatística. Os modelos preditivos finais para discriminação entre casos e controles e para exposição ao HTLV-1, obtidos por regressão logística, incorporaram sucessivamente variáveis explanatórias de acordo com seu desempenho no teste da razão de verossimilhança ("likelihood ratio"; inclusão: $\alpha=0,05$; exclusão: $\alpha=0,10$) (Rosner, 1995; Dupont, 2002). Os cálculos foram realizados em microcomputador, através dos programas Epi Info (versão 6.01; Atlanta: Center for Diseases Control, 1994), STATA (versão 7.0; College Station: Statacorp, 2001) e SPSS (versão 11.0; Chicago: SPSS Inc, 2001).

Tabela 1. Classificação das variáveis incluídas no estudo

Nominal	Ordinal	Continua
Atividade sexual	Escolaridade	Idade
Baciloscopia	Renda familiar	Número de parceiros
Contato domiciliar		Tempo de sintomas
Diabetes		
Grupo caso e controle		
Mês de inclusão		
Raça		
Sexo		
Sorologia HTLV-1/2		
Sorologia HIV		
Tipo de tuberculose		
Transfusão de sangue		
Uso de drogas venosas		
Uso de preservativo		

6. **RESULTADOS**

6.1. Características gerais da população estudada

6.1.1. Amostra inicial dos casos de tuberculose antes da exclusão dos pacientes com sorologia positiva para o HIV

Os pacientes do grupo com tuberculose foram submetidos à sorologia para detecção do HIV. Todos os indivíduos que apresentaram sorologia positiva para esse vírus foram excluídos do estudo. Da amostra inicial de 389 pacientes, 14 (3,6%) foram excluídos por esse critério. O HTLV-1 foi positivo em 19 pacientes (4,9%); destes, 3 estavam co-infectados pelo HIV-1, sendo, portanto, excluídos. Um paciente com HTLV indeterminado foi excluído pelo mesmo motivo (**Figura 4**).

Os indivíduos do grupo controle também foram submetidos à sorologia para o HIV; em nenhum, houve soropositividade.

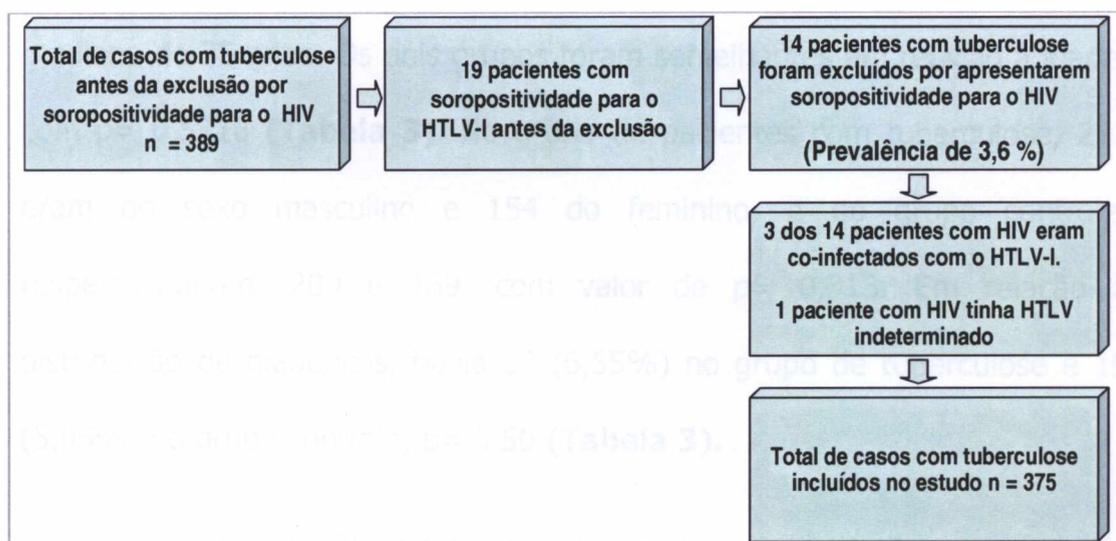


Figura 4. Total de casos com tuberculose e com HTLV-1 na Amostra Inicial e após exclusão por soropositividade para o HIV.

6.1.2. Características gerais da população estudada, após exclusão dos indivíduos com HIV positivo

Um total de 753 indivíduos foi avaliado, sendo 375 deles pertencentes ao grupo de pacientes com tuberculose e 378 ao grupo controle; 430 eram do sexo masculino e 323 do feminino; a idade variou de 15 a 85 anos. Nos dois grupos, O HTLV-1 foi positivo em 21 indivíduos, o HTLV-2 em 2 pessoas e a co-infecção HTLV-1/2 esteve presente em uma pessoa. Neste estudo, analisou-se a distribuição por faixa etária, escolaridade, renda familiar, realização anterior de transfusão de sangue, uso de drogas venosas e vida sexual ativa (**Tabela 2**).

6.1.3. Características dos indivíduos do grupo com tuberculose e do grupo controle

A idade dos indivíduos com tuberculose variou de 15 a 84 anos, com uma mediana de 34 anos. No grupo controle, variou de 16 a 85 anos, e mediana de 35 anos. Os dois grupos foram semelhantes em relação à idade, com $p= 0,5716$ (**Tabela 3**). No grupo de pacientes com tuberculose, 221 eram do sexo masculino e 154 do feminino, e no grupo controle, respectivamente, 209 e 169, com valor de $p= 0,313$. Em relação à distribuição de diabéticos, havia 23 (6,55%) no grupo de tuberculose e 19 (5,05%) no grupo controle, $p= 0,50$ (**Tabela 3**).

A comparação entre os dois grupos, em relação ao nível de escolaridade, raça, transfusão de sangue, uso de droga venosa, vida sexual ativa no presente ou no passado, mostrou diferenças significativas (**Tabela 3**).

Tabela 2. Características gerais da população estudada (ambos os grupos)

Variável	(n)	%
Número total da amostra	753	100
Tuberculose	375	49,80
Controle	378	50,20
Sexo		
Masculino	430	57,10
Feminino	323	42,90
Idade (anos)		
15 a 25	243	32,27
26 a 35	149	19,79
36 a 45	134	17,80
46 a 55	167	22,18
56 a 65	41	5,52
≥ 66	19	2,52
Escolaridade		
Analfabeto	46	6,11
1º grau incompleto	320	42,50
1º grau completo	119	15,80
2º grau	253	33,60
Superior	15	1,99
Renda familiar (salário mínimo)		
< 1	117	15,66
1 a 2	312	41,77
>2<4	216	28,92
≥4<10	80	10,71
≥ 10	22	2,95
Transfusão de sangue		
Sim	52	6,95
Não	696	93,05
Uso de droga venosa		
Sim	48	6,43
Não	698	93,57
Vida sexual ativa no passado ou presente		
Sim	511	68,22
Não	238	31,78
HTLV positivo		
HTLV-1	21	2,79
HTLV-2	2	0,27
Co-infecção HTLV-1/2	1	0,13

Tabela 3. Características gerais dos indivíduos do grupo com tuberculose e do grupo controle

Variável	Grupo com tuberculose (Casos)		Grupo sem tuberculose (controle)		Valor de p
	(n)	%	(n)	%	
Idade média	36,19		36,71		0,57
Sexo					0,31
Masculino	221	58,9	209	55,3	
Feminino	154	41,1	169	44,7	
Raça					0,0012
Branca	48	12,8	82	21,7	
Não branca	327	87,2	296	78,	
Escolaridade					< 0,0001
Sem escolaridade	23	6,1	23	6,1	
1º grau incompleto	193	51,5	127	33,6	
1º grau completo	62	16,5	57	15,1	
2º grau	91	24,3	162	42,9	
Superior	6	1,6	9	2,4	
Renda (salário mínimo)					<0,0001
< 1	81	21,6	36	9,5	
1 a 2	160	42,7	152	40,2	
2 a 4	93	24,8	123	32,5	
4 a 10	28	7,5	52	13,8	
≥ 10	7	1,9	15	4,0	
Não informado	6	1,6	-	-	
Transfusão de sangue					0,0065
Sim	16	4,2	36	9,5	
Não	358	95,5	338	89,4	
Não informado	1	1,3	4	1,1	
Uso de droga venosa					< 0,0001
Sim	38	10,1	10	2,6	
Não	335	89,4	363	96,0	
Não informado	2	0,5	5	1,4	
Vida sexual ativa no presente ou passado					< 0,0001
Sim	232	61,9	279	73,8	
Não	142	37,8	96	25,4	
Não informado	1	0,3	3	0,8	
Parceiros sexuais					0,71 *
1	104	27,7	110	29,1	
2	67	17,9	55	14,6	
3	35	9,3	42	11,1	
Mais de 3	61	16,3	71	18,8	
Mais de 10	66	17,6	69	18,3	
Não informado	42	11,2	31	8,2	
Diabetes (referido)	23	6,1	19	5,0	0,50
Infecção pelo HTLV-1	16	4,3	5	1,3	0,0256 †
Infecção pelo HTLV-2	2	0,05	1	0,3	0,62 ‡

Teste do qui-quadrado, bicaudal

* Teste de Mann-Whitney, bicaudal

† Teste do qui-quadrado com correção de Yates, bicaudal

‡ Teste exato de Fisher, bicaudal

6.1.4. Apresentação do tipo de tuberculose, dados clínicos e laboratoriais do grupo de indivíduos com tuberculose

Dos pacientes com tuberculose, 370 (98,25%) apresentaram a forma pulmonar da doença e 5 (1,33%), a forma ganglionar. Entre os pacientes com a forma pulmonar, 320 (86,49%) apresentaram resultado positivo ao exame bacteriológico e/ou cultura para o bacilo da tuberculose, em 42 (11,35%) a baciloscopia foi negativa, e em 8 (2,16%) a baciloscopia não foi realizada.

Em relação ao contato domiciliar com tuberculose, 81 (21,72%) pacientes referiram ter tido esse contato. O tempo de tosse, em semanas, decorrido desde o início desse sintoma até o momento do diagnóstico e o tempo de febre, em dias, são apresentados na **tabela 4**.

Tabela 4. Tipos de tuberculose e características clínicas e laboratoriais

	Número (n)	%
Tipos de tuberculose		
Pulmonar	370	98,67
Ganglionar	5	1,33
Distribuição da forma pulmonar		
Baciloscopia e/ou cultura positiva	320	86,49
Baciloscopia negativa	42	11,35
Baciloscopia não realizada	8	2,16
Contato domiciliar com tuberculose		
Sim	81	21,72
Não	292	78,26
Tempo de tosse até o diagnóstico (semanas)		
1 a 3	73	21,92
>3 a 6	124	37,24
>6 a 12	100	30,03
>12	36	10,81
Tempo de febre até o diagnóstico (dias)		
Até 10	145	48,99
>10 a 30	105	35,47
>30	46	15,54

6.1.5. Momento do tratamento da tuberculose quando da inclusão do paciente no estudo

Todos os pacientes com tuberculose encontravam-se no primeiro episódio da doença e em tratamento ambulatorial. Do total de indivíduos com tuberculose, 72 (19,73%) foram incluídos no momento do diagnóstico, 78 (21,37 %) após o diagnóstico e até o final do primeiro mês, e 215 pacientes (58,90%) encontravam-se entre o início do segundo mês e o final do sexto (**Tabela 5**).

Tabela 5. Mês de tratamento da tuberculose no momento da inclusão do paciente no estudo

Mês	(n)	%	Cumulativo
No momento do diagnóstico	74	19,7	19,7
Primeiro mês	81	21,6	41,3
Segundo mês	55	14,7	56,0
Terceiro mês	47	12,5	68,5
Quarto mês	45	12,0	80,5
Quinto mês	41	10,9	91,4
Sexto mês	32	8,6	100,0

6.1.6. Comparação das variáveis entre os indivíduos infectados pelo HTLV-1 e os não-infectados

Os indivíduos infectados pelo HTLV-1 de ambos os grupos, tuberculose e controle, foram comparados com os indivíduos não-infectados, também de ambos os grupos, em relação às variáveis demográficas e às de possíveis fatores de risco para o HTLV-1. A comparação em relação à distribuição por sexo mostrou que 12 pessoas infectadas eram do sexo feminino e 9 do masculino, com valor-p de 0,185; o HTLV-1 foi mais

prevalente nas faixas de menor renda familiar. Quanto à idade, as faixas etárias menores, de 15 a 25 anos e de 26 a 35 anos, mostraram as menores prevalências, com valor-p de 0,007. Com relação ao nível de escolaridade, observou-se que quanto menor foi o grau de escolaridade, maior a prevalência do HTLV-1 **(Tabela 6)**.

Os resultados quanto à transfusão de sangue, uso de droga venosa, vida sexual ativa no presente ou no passado, mostraram o valor de $p > 0,050$; porém com relação de prevalência maior que um **(Tabela 6)**.

6.1.7. Prevalência da soropositividade para o HTLV-1, o HTLV-2 e a co-infecção HTLV-1/2

A soropositividade para o HTLV-1 esteve presente em 16 (4,27%) pacientes com tuberculose e em 5 (1,32%) indivíduos do grupo controle sem tuberculose. O HTLV-2 foi positivo em um paciente do grupo com tuberculose e em um indivíduo do grupo controle. A co-infecção esteve presente em um paciente com tuberculose **(Tabela 7)**.

Tabela 6. Características dos indivíduos do grupo com tuberculose e do grupo controle em relação à infecção pelo HTLV-1

Variável Demográfica	HTLV-1 positivo		RP*	Valor de p
	(n)	%		
Sexo				0,18
Masculino	9	2,10	1,77	
Feminino	12	3,72		
Idade (anos)				0,0025 †
15 a 24	1	0,44	2,95 15,02 6,11 19,77 10,91	
25 a 34	2	1,30		
35 a 44	8	6,61		
45 a 54	5	2,69		
55 a 64	4	8,70		
≥ 65	1	4,80		
Raça				
Branca	6	4,61		
Não branca	15	2,41		
Escolaridade				0,0015 †
Analfabeto	1	2,17		
1º grau incompleto	17	5,31		
1º grau completo	2	1,68		
2º grau	1	0,39		
Superior	0	0,00		
Renda (salário mínimo)				0,0049 †
< 1	6	5,13		
1 a 2	8	2,56		
2 a 4	5	2,31		
4 a 10	1	1,25		
> 10	0	0,00		
Não informado	1			
Transusão de sangue			1,42	0,83
Sim	2	3,87		
Não	19	2,72		
Uso de droga venosa			1,53	0,76
Sim	2	4,17		
Não	19	2,72		
Vida sexual ativa no presente ou passado				0,93
Sim	14	2,74		
Não	7	2,94		
Parceiros sexuais				0,72 †
1	4	1,81		
2	8	6,56		
3	2	2,60		
3 a 9	2	1,52		
10 ou mais	3	2,22		
Não informado	2	2,74		
Grupo de estudo				
Tuberculose	16	4,30		
Controle	5	1,32		

*razão de prevalência. Teste do Qui-quadrado, bicaudal. † Teste de Mann-Whitney, bicaudal. ‡ Teste exato de Fisher, bicaudal.

Tabela 7. Prevalência do HTLV-1, do HTLV-2 e da co-infecção HTLV-1/2 no grupo de pacientes com tuberculose e no grupo controle

Tipo do vírus	Grupo com tuberculose		Grupo controle	
	n (375)	Prevalência %	n (378)	Prevalência %
HTLV-1	16	4,27	5	1,32
HTLV-2	1	0,27	1	0,27
Co-infecção HTLV-1/2	1	0,27	0	0,00

6.2. Associação do HTLV-1 com a tuberculose

A soropositividade para o HTLV-1 ocorreu em 16 (4,27%) de um total de 375 pacientes com tuberculose. Entre os 377 indivíduos do grupo controle 5, (1,32%) apresentaram resultado positivo para o HTLV-1.

A razão de chance encontrada foi 3,32, com intervalo de confiança (IC) 95% 1,15 - 11,7. Quando ajustada para sexo, faixa etária, renda familiar, raça, escolaridade, hemotransfusão, atividade sexual e uso de drogas, a razão de chance foi de 3,01 e IC 95% 1,06 – 8,58 e $p= 0,039$ (Tabela 8).

O risco atribuível populacional (RAP) foi de 3,42%, utilizando-se como prevalência do HTLV-1, na população, o valor encontrado entre os indivíduos de estudo populacional na cidade do Salvador (Dourado *et al.*, 2003).

Tabela 8. Associação do HTLV-1 com a tuberculose

Sorologia positiva para o HTLV-1	Grupo com tuberculose (casos)	Grupo sem tuberculose (controle)	IC 95%	Valor-p
Sim	16	5		
Não	358	372		
OR	3.32		[1,15 – 11,7]	0,014
OR ajustada	3.01		[1,06 – 8.58]	0,038

OR (odds ratio) = Razão de chance

7. 1. Associação HTLV-1 e tuberculose

No presente estudo, encontramos uma associação significativa do HTLV-1 com a tuberculose, através de uma investigação com delineamento caso controle. Nos 375 pacientes com tuberculose, a prevalência do HTLV-1 foi 3 vezes maior que nos indivíduos sem tuberculose. Essa associação foi mantida mesmo após controle por potenciais confundidores, com a regressão logística.

A associação de etiologia do HTLV-1 encontra-se bem estabelecida em relação ao linfoma/ leucemia de células T (Poiesz *et al.*, 1980; Blattner *et al.*, 1982, 1983; Catovsky *et al.*, 1982; Yoshida *et al.*, 1982), e à paraparesia espástica tropical/mielopatia associada ao HTLV-1 (Gessain *et al.*, 1985; Osame *et al.*, 1987; Román *et al.*, 1988). Doenças inflamatórias e infecciosas também estão associadas ao HTLV-1, tais como: uveíte (Mochizuki *et al.*, 1994), polimiosite (Morgan *et al.*, 1989), pneumonia intersticial linfocítica (Setoguchi *et al.*, 1991), artropatia inflamatória sinovial crônica (Kitajima *et al.*, 1991), estromboloidíase, situação em que a doença é mais severa entre os portadores assintomáticos desse vírus (Newton *et al.*, 1992; Robinson *et al.*, 1994; Satoh *et al.*, 2002; Porto *et al.*, 2002); hanseníase (Kashala *et al.*, 1994), infecção renal e de bexiga (Murphy *et al.*, 1997, 1999). Em pacientes com infecção pulmonar pelo *Mycobacterium avium*, também existe uma maior prevalência do HTLV-1 e aumento da gravidade entre os infectados por esse vírus. A prevalência do HTLV-1 entre os indivíduos com

o *Mycobacterium avium* foi de 34,5% (10/29), comparando-se com 16,7% (529 / 3,169) entre todos os pacientes internados no Departamento de Medicina Respiratória do Hospital Minami-Kyushu no Japão, no período de 1994 a 1998, com uma razão de chance de 2,63 e IC de 1,21 – 5.68 (Matsuyama *et al.*, 2000). As lesões pulmonares analisadas na tomografia computadorizada do tórax (TC) eram mais extensas nos pacientes infectados pelo HTLV-1 que nos não-infectados ($p < 0,05$).

Em relação à tuberculose, estudos têm demonstrado uma maior prevalência do HTLV-1 entre os pacientes com tuberculose; Moreira *et al* (1993), encontraram 11% em um grupo de doentes hospitalizados com tuberculose na cidade do Salvador. Prevalência similar foi verificada entre 378 pacientes hospitalizados com tuberculose (Pedral-Sampaio *et al.*, 1997); esse mesmo estudo demonstrou uma maior gravidade entre os pacientes com tuberculose infectados pelo HTLV-1, com uma mortalidade de 25% (8/32), enquanto entre os pacientes com tuberculose sem a infecção pelo HTLV-1 a mortalidade foi de 8% (25/319).

Diversos autores identificaram anergia ao PPD em portadores assintomáticos co-infectados pelo HTLV-1 e pelo bacilo da tuberculose, refletindo uma diminuição da imunidade celular (Tachibana *et al.*, 1988; Murai *et al* 1990; Welles *et al.*, 1994; Hisada *et al.*, 1998, 1999), o que poderia facilitar o surgimento da tuberculose doença entre os indivíduos infectados pelo HTLV-1 e com infecção latente pelo bacilo da tuberculose,

ou entre pessoas expostas e com infecção recente pelo bacilo da tuberculose (Marsh, 1996).

Apesar da ocorrência da associação entre a infecção pelo HTLV-1 e doenças infecciosas, da maior prevalência do HTLV-1 entre os pacientes com tuberculose, das alterações imunológicas nos portadores assintomáticos desse vírus, induzindo uma diminuição da imunidade celular (Höllsberg *et al.*, 1993; Höllsberg, 1999), mecanismo esse que facilita o desenvolvimento da tuberculose, as investigações realizadas até então com o objetivo de analisar a associação do HTLV-1 com a tuberculose não foram conclusivas.

Em estudo retrospectivo (Matsuzaki *et al.*, 1993) examinando 2.847 indivíduos infectados pelo HTLV-1, em uma zona endêmica do Japão, no período de setembro de 1990 a outubro de 1991, encontraram uma associação significativa com uma história de tuberculose no passado, sugerindo que o HTLV-1 poderia ser um fator de risco para essa doença, indicando a necessidade de estudos específicos com o objetivo de esclarecer a questão.

Em estudo caso controle, realizado no Senegal com o objetivo específico de verificar a associação do HTLV-1 e a tuberculose, entre 197 pacientes com tuberculose, a prevalência encontrada do HTLV-1 foi de 1,5% e no grupo controle de 1,1%, com uma razão de chance não significativa (Kaplan *et al.*, 1994). No entanto, esse estudo sofreu críticas, pois os indivíduos do grupo controle foram selecionados de uma população

potencialmente diferente daquela dos pacientes com tuberculose, como também pela baixa prevalência do HTLV-1, o que diminuiu o poder para identificar essa possível associação (Marsh, 1996). Um outro estudo de subgrupo do "Retrovírus Epidemiology Donor Study - REDS" comparou um grupo de 154 pessoas infectadas pelo HTLV-1 e um outro de 387 pessoas infectadas pelo HTLV-2 com um grupo de 799 indivíduos não-infectados, com o objetivo de avaliar a prevalência das doenças infecciosas que ocorreram nos últimos 5 anos ou história de tuberculose ao longo da vida. Na análise do grupo de infectados pelo HTLV-1 em relação aos indivíduos não-infectados, história de tuberculose foi referida por 5/154 (3,2%) dos infectados, e por 11/799 (1,4%) dos indivíduos não-infectados, com uma razão de chance não ajustada de 2,4 e IC 99% (0,6 – 9,9), e quando ajustada a razão de chance foi 3,3, porém com um IC não significativo (0,8 – 14,2). Em relação ao HTLV-2, encontrou-se uma associação com história de tuberculose, com uma razão de chance ajustada significativa de 3,9 e IC de 1,3 – 11,6 (Murphy *et al.*, 1997).

A associação encontrada em nosso estudo indica um risco do aumento da tuberculose em pacientes infectados pelo HTLV-1. Essa maior chance, provavelmente, decorre das deficiências imunológicas que ocorrem nos portadores do HTLV-1 (Höllsberg *et al.*, 1993, Höllsberg, 1999), pois os bacilos da tuberculose, ao chegarem aos alvéolos, ou aqueles latentes, em pessoas infectadas anteriormente, não encontrando o organismo do hospedeiro com seus mecanismos de defesa íntegros, situação que ocorre

nos indivíduos infectados pelo HTLV-1, os bacilos desenvolvem-se e multiplicam-se rapidamente, provocando a tuberculose doença (Dannenberg, 1994). Esse aumento da incidência da tuberculose encontra-se bem estabelecido em outras situações de imunodeficiência, principalmente quando envolve os linfócitos CD4, por exemplo, em pessoas que fazem uso crônico de corticóides, em indivíduos infectados pelo HIV (Selwyn *et al.*, 1989; Kritski *et al.*, 1993, 1994, 1995) e entre pacientes com linfocitopenia CD4+ idiopática (Smith *et al.*, 1993). Entretanto não estava adequadamente estabelecido em relação ao HTLV-1

A infecção pelo HTLV-1 nos pacientes do nosso estudo muito provavelmente ocorreu antes do aparecimento da tuberculose doença, pois não existe na literatura a hipótese de ser a tuberculose um fator de risco para a infecção pelo HTLV-1 ou de que as duas infecções tenham fatores determinantes comuns. Além do que, todos os pacientes estudados estavam no primeiro episódio de tuberculose, ou seja, foram incluídos no estudo entre o momento do diagnóstico e o sexto mês de tratamento, o que torna pouco provável o aparecimento da infecção nesse pequeno intervalo. Entre os pacientes em que a infecção pelo HTLV-1 tenha sido contraída pela via vertical, de mãe para filho, a soroconversão aconteceu entre os 12 e os 24 meses de idade (Hino *et al.*, 1985) ou mesmo não tenha existe um período de latência quando a avaliação da infecção pelo HTLV-1 é realizada pelo PCR (Pate *et al.*, 1991). Se o modo de transmissão ocorreu pelo leite de mães soropositivo, a soroconversão aconteceu em torno dos 3 anos de idade

(Kinoshita *et al.*, 1987). Portanto, como todos os pacientes do nosso estudo tinham uma idade maior que 14 anos, por essas vias de transmissão a infecção viral aconteceu certamente antes da tuberculose.

Em relação à transmissão da infecção por meio de transfusão de sangue contaminado pelo HTLV-1, a soroconversão é estabelecida precocemente, em uma média de 51 dias (Manns *et al.*, 1991; 1992). Nos dois pacientes soropositivos para o HTLV-1, do nosso estudo, e que tinham história de transfusão sanguínea, um havia recebido a transfusão há mais de um ano e o outro há mais de 30 anos.

Quanto aos pacientes soropositivos cuja contaminação pelo HTLV-1 tenha ocorrido por via sexual, a soroconversão também deve ter acontecido antes da tuberculose, pois segundo os estudos de Stuver *et al.* (1993) e Okayama *et al.* (2001), a soroconversão ocorre entre 1 a 3 anos depois de um último exame negativo. A soroconversão aconteceu, portanto, antes da tuberculose, pois, como foi visto anteriormente, todos os pacientes estavam entre o 1º e 6º mês de tratamento, tempo menor que o período para a ocorrência de uma soroconversão; conseqüentemente, uma sorologia positiva, nos pacientes deste estudo, só poderia ter sido detectada se a soroconversão tivesse ocorrido antes do aparecimento da tuberculose doença. Além disso, avaliando-se vários casais em que um dos membros era soropositivo e o outro soronegativo, o DNA proviral do HTLV-1 foi detectado anos antes da soroconversão (Okayama *et al.*, 2001).

A associação entre o HTLV-1 e a tuberculose, encontrada em nosso estudo, apesar de sua magnitude (OR= 3.01) e de ser estatisticamente significativa, refere-se ao risco associado à tuberculose em pacientes no primeiro episódio da doença e em tratamento ambulatorial. Possivelmente, a associação com as formas mais severas de tuberculose, nos casos recidivantes e nos multirresistentes deva ser de maior magnitude, o que pode explicar ter sido a prevalência do HTLV-1 no grupo de casos com tuberculose do presente estudo, menor do que a prevalência encontrada por Moreira et al. (1993); e Pedral-Sampaio et al. (1997), em cujos estudos foram incluídos doentes hospitalizados, portanto com formas mais severas da doença. Em outras doenças infecciosas, como na estrogiloidíase, uma maior associação com formas mais severas tem sido descrita (Sato et al., 2002; Porto et al., 2002). Temos portanto evidências para supor que a razão de chance encontrada, provavelmente seria ainda maior caso tivéssemos incluído na nossa definição de caso de tuberculose pacientes hospitalizados, com recidivas, ou multirresistentes.

Em faixas etárias mais elevadas, a associação do HTLV-1 com a tuberculose é possivelmente mais elevada, pois em estudo populacional recente, também realizado na cidade do Salvador, a prevalência total do HTLV-1 encontrada foi de 1,76%, enquanto na faixa etária maior que 51 anos foi de 8,4% (Dourado *et al.*, 2003).

A cidade do Salvador apresenta um número estimado de 40.000 indivíduos infectados pelo HTLV-1 (Dourado *et al.*, 2003) e uma incidência

anual de tuberculose maior que 150 / 100.000 habitantes (SESAB 1991-1999), (no ano de 2002 foram 4.700 casos novos, Secretaria Municipal de Saúde de Salvador – dados não publicados), com um risco atribuível populacional (RAP) de 3,4%, do HTLV-1 em relação à tuberculose, baseado na prevalência do HTLV-1 de 1,76% na população de Salvador (Dourado *et al.*, 2003) e na razão de chance encontrada neste estudo (3,01), significando que, anualmente, em torno de 160 casos novos de tuberculose ocorrem em Salvador provavelmente devido à infecção pelo HTLV-1.

Sugerimos que, em regiões de alta prevalência de tuberculose e de infecção pelo HTLV-1, estudos sejam realizados visando a determinar se a quimioprofilaxia para a tuberculose, em pessoa infectada pelo HTLV-1 e com PPD forte reator, apresenta eficácia em prevenir a tuberculose, como ocorre em pessoas infectadas pelo HIV (Pape *et al.*, 1993), contribuindo assim para a para diminuição da incidência de tuberculose.

7.2. Características dos pacientes com tuberculose

Analisando as características dos pacientes com tuberculose, o contato domiciliar com alguém com tuberculose, nos últimos 12 meses, foi referido por 21,72% destes, confirmando uma maior incidência dessa doença entre os contactantes (Lemos, 2001), e a necessidade de uma busca sistemática, de novos casos de tuberculose, entre as pessoas que habitam com pacientes com tuberculose (Manual Técnico para o Controle da Tuberculose - Ministério da Saúde, 2002).

receberam transfusão de sangue do que entre as que não a receberam e em indivíduos que usaram droga endovenosa do que entre os que não a usaram; para todas essas variáveis o valor-p foi $>0,05$. Esses fatores são reconhecidos na literatura como de risco para uma maior incidência do HTLV-1 (Eble *et al.*, 1993; Etzel *et al.*, 2001); provavelmente o valor de p não foi significativo no nosso estudo, pelo fato de o delineamento não ter sido planejado com o objetivo de analisar os fatores de risco para a infecção pelo HTLV-1.

7. 4. Comparação da prevalência do HTLV-1 e do HIV

A prevalência do HTLV-1 entre os pacientes com tuberculose, analisando-se o grupo inicial antes da exclusão dos soropositivos para o HIV, foi maior que a prevalência do HIV, respectivamente 5,14% e 3,60%. Uma maior prevalência do HTLV-1 já tinha sido encontrada por Pedral-Sampalo (1997), na cidade do Salvador, em pacientes hospitalizados com tuberculose, que foi 11,38% (43/378) para o HTLV-1 e 7,14% (27/378) para o HIV. Em relação aos indivíduos do grupo controle, do nosso estudo, a prevalência do HTLV-1 também foi maior que a do HIV, respectivamente 1,33% (5/378) e 0%.

8. **CONCLUSÕES**

1. Em Salvador, a infecção pelo vírus linfotrópico de células T humana do tipo I (HTLV-1) mostrou-se significativamente associada com a ocorrência tuberculose, constituindo-se em um possível fator de risco da ocorrência dessa doença em nosso meio. A razão de chance (OR) ajustada por diversos potenciais fatores confundidores foi de 3,01, com intervalo de confiança de 1,06 – 8,58 e um risco atribuível populacional (RAP) de 3,42%.
2. Por causa da alta prevalência da infecção pelo HTLV-1 em nossa população, como também da alta incidência de tuberculose; e em razão da associação entre o HTLV-1 e a tuberculose encontrada neste estudo, que determina uma chance 3 vezes maior de que as pessoas infectadas pelo HTLV-1 venham a desenvolver tuberculose (em torno de 160 casos novos anualmente), é recomendável que:
 - a) Medidas de saúde pública sejam tomadas visando a evitar novas infecções pelo HTLV-1.
 - b) Entre os infectados uma atenção especial seja dirigida a suspeita de tuberculose, visando ao diagnóstico precoce ou a quimioprofilaxia.
 - c) Estudos de quimioprofilaxia sejam realizados entre os infectados pelo HTLV-1 e que tenham um PPD

forte reator, com objetivo de avaliar a sua eficácia em prevenir que os co-infectados venham a desenvolver a tuberculose doença.

3. A prevalência do HTLV-1 foi maior que a do HIV, tanto no grupo de pacientes com tuberculose (5,14% x 3,6%) como no de indivíduos do grupo controle (1,33% x 0%).

**REFERÊNCIAS
BIBLIOGRÁFICAS**

1. Andersson S; Thorstensson R; Ramirez KG; Krook A; von Sydow M; Dias F; Biberfeld G. Comparative evaluation of 14 immunoassays for detection of antibodies to the human T-lymphotropic virus types I and II using panels of sera from Sweden and West Africa. **Transfusion** 1999; 39(8): 845-51
2. Alcantara Jr LC; Van Dooren S; Goncalves MS; Kashima S; Costa MC; Santos FL; Bittencourt AL; Dourado I; Filho AA; Covas DT; Vandamme AM; Galvao-Castro B. Globin Haplotypes of Human T-Cell Lymphotropic Virus Type I-Infected Individuals in Salvador, Bahia, Brazil, Suggest a Post-Columbian African Origin of This Virus. **J Acquir Immune Defic Syndr** 2003; 33(4): 536-42
3. Andrada-Serpa MJ; Tosswill J; Schor D; Linhares D; Dobbin J; Pereira MS. Basic Research Center, National Cancer Institute, Rio de Janeiro, Brazil. Seroepidemiologic survey for antibodies to human retroviruses in human and non-human primates in Brazil. **Int J Cancer** 1989; 44(3): 389-93
4. Andrade TM; Dourado I; Galvao-Castro B. Associations among HTLV-1, HTLV-2, and HIV in injecting drug users in Salvador, Brazil [letter]. **J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol** 1998; 18(2): 186-7
5. Andrade-Filho AS; Brites C; dos-Santos SR; Harrington Junior W; Reinhardt IC; Freitas FM; Silva MC; Badaro R. HTLV-1/II as a common etiology of myelopathies in Bahia, Brazil. **Braz J Med Biol Res** 1996; 29(6): 757-61
6. Araújo A de Q; Ali A; Newell A; Dalgleish AG; Rudge P. HTLV-1 infection and neurological disease in Rio de Janeiro. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 1992; 55(2): 153-5

7. Araújo AQ; Afonso CR; Leite AC; Dultra SV. Intravenous methylprednisolone in HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). **Arq Neuropsiquiatr** 1993; 51(3): 325-8
8. Bartholomew C; Saxinger WC; Clark JW; Gail M; Dudgeon A; Mahabir B; Hull-Drysdale B; Cleghorn F; Gallo RC; Blattner WA. Transmission of HTLV-1 and HIV among homosexual men in Trinidad. **JAMA** 1987; 257(19):2604-8
9. Bittencourt AL; Transmissão vertical do vírus linfotrópico para células T humana tipos I e II (HTLV-1/II). **J Bras Ginec** 1998; 108(6): 187-94.
10. Bittencourt AL; Dourado I; Filho PB; Santos M; Valadão E; Alcantara LC; Gaivão-Castro B. Human T-cell lymphotropic virus type 1 infection among pregnant women in northeastern Brazil. **J Acquir Immune Defic Syndr** 2001 26(5): 490-4
11. Blattner WA; Gibbs WN; Saxinger C; Robert-Guroff M; Clark J; Lofters W; Hanchard B; Campbell M; Gallo RC. Human T-cell leukaemia/lymphoma virus-associated lymphoreticular neoplasia in Jamaica. **Lancet** 1983; 2(8341): 61-4
12. Blattner WA; Kalyanaraman VS; Robert-Guroff M; Lister TA; Galton DA; Sarin PS; Crawford MH; Catovsky D; Greaves M; Gallo RC. The human type-C retrovirus, HTLV, in Blacks from the Caribbean region, and relationship to adult T-cell leukemia/lymphoma. **Int J Cancer** 1982 30(3): 257-64
13. Boom WH. The role of T-cell subsets in Mycobacterium tuberculosis infection. **Infect Agents Dis** 1996; 5(2): 73-81
14. Busch MP; Laycock M; Kleinman SH; Wages JW; Calabro M; Kaplan JE; Khabbaz RF; Hollingsworth CG. Accuracy of supplementary

- serologic testing for human T-lymphotropic virus types I and II in US blood donors. *Retrovirus Epidemiology Donor Study*. **Blood** 1994; 83(4): 1143-8
15. Castro LH; Chaves CJ; Callegaro D; Nobrega JP; Scaff M. HTLV-1 associated myelopathy in Brazil: a preliminary report. **Arq Neuropsiquiatr** 1989; 47(4): 501-2
 16. Catovsky D; Greaves MF; Rose M; Galton DA; Goolden AW; McCluskey DR; White JM; Lampert I; Bourikas G; Ireland R; Brownell AI; Bridges JM; Blattner WA; Gallo RC. Adult T-cell lymphoma-leukaemia in Blacks from the West Indies. **Lancet** 1982; 1(8273): 639-43
 17. Clancy L; Rieder HL; Enarson DA; Spinaci S. Tuberculosis elimination in the countries of Europe and other industrialized countries. **Eur Respir J** 1991; 4(10): 1288-95
 18. Clark JW; Hahn BH; Mann DL; Wong-Staal F; Popovic M; Richardson E; Strong DM; Lofters WS; Blattner WA; Gibbs WN. Molecular and immunologic analysis of a chronic lymphocytic leukemia case with antibodies against human T-cell leukemia virus. **Cancer** 1985; 56(3): 495-9
 19. Clark JW; Gurgo C; Franchini G; Gibbs WN; Lofters W; Neuland C; Mann D; Saxinger C; Gallo RC; Blattner WA. Molecular epidemiology of HTLV-1-associated non-Hodgkin's lymphomas in Jamaica. **Cancer** 1988; 61(7): 1477-82
 20. Condos R; Rom WN; Liu YM; Schluger NW. Local immune responses correlate with presentation and outcome in tuberculosis. **Am J Respir Crit Care Med** 1998; 157(3 Pt 1): 729-35
 21. Cortes E; Detels R; Aboulafia D; Li X. L; Moudgil T; Alan M; Bonecker C; Gonzaga A; Oyafuso L; Tondo M; Boite C; Hamerschlak N;

- Capitani C; Slamon D. J. and Ho D. D. HIV-1, HIV-2 and HTLV-1 in high-risk groups in Brazil. **N Engl J Med** 1989; 320(15):953-58
22. Costa CM; Salgueiro MR; Carton H; Do Vale OC; De Arruda AM. Tropical spastic paraparesis in Northeastern Brazil. **Arq Neuropsiquiatr** 1989; 47(2): 134-38
23. Couroucé AM; Pillonel J; Lemaire JM; Saura C. HTLV testing in blood transfusion. **Vox Sang** 1998; 74 Suppl 2:165-9
24. Couroucé AM; Pillonel J; Saura C. Screening of blood donations for HTLV-1/II. **Transfus Med Rev** 1999; 13(4): 267-74
25. Dannenberg AM. Roles of cytotoxic delayed-type hypersensitivity and macrophage-activating cell-mediated immunity in the pathogenesis of tuberculosis. **Immunobiology** 1994; 191(4-5): 461-73
26. De-Thé G; Gessain A; Gazzolo L; Robert-Guruff M; Najberg G; Calender A; Petl M; Brubaker G; Bensliman A; Fabry F; Strobel M; Robin Y, Fortune R. Comparative seroepidemiology of HTLV-1 and HTLV-II in the French West Indies and some African countries. **Cancer Res** 1985; 45(9 Suppl): 4633s-4636s
27. Delespesse G; Demeure CE; Yang LP; Ohshima Y; Byun DG; Shu U. In vitro maturation of naive human CD4+ T lymphocytes into Th1, Th2 effectors. **Int Arch Allergy Immunol** 1997; 113(1-3): 157-9
28. Dourado I; Andrade T; Galvao-Castro B. HTLV-1 in Northeast Brazil: differences for male and female injecting drug users. **J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol** 1998; 19(4): 426-9
29. Dourado I; Alcantara LCJ; Marreto ML; Teixeira MG; Galvão-Castro B. HTLV-1 in general population of Salvador, Brazil: a city with African ethnic and sociodemographic characteristics. Aceito para

publicação no **J Acquir Immune Defic Syndr**. Em agosto de 2003

30. Eble BE; Busch MP; Guiltinan AM; Khayam-Bashi H; Murphy EL. Determination of human T lymphotropic virus type by polymerase chain reaction and correlation with risk factors in northern California blood donors. **J Infect Dis** 1993; 167(4): 954-7
31. Etzel A; Shibata GY; Rozman M; Jorge ML; Damas CD; Segurado AA. HTLV-1 and HTLV-2 infections in HIV-infected individuals from Santos, Brazil: seroprevalence and risk factors. **J Acquir Immune Defic Syndr** 2001; 26(2): 185-90
32. Fachini RM. Anti-HTLV-1/II para triagem sorológica de doadores de sangue, e sua correlação com testes confirmatórios. **Bol Soc Bra Hemat Hemoter** 1998; 20 (suplemento): resumo A005
33. Franchini G. Molecular mechanisms of human T-cell leukemia/lymphotropic virus type I infection. **Blood** 1995; 86(10): 3619-39
34. Galvao-Castro B; Loures L; Rodrigues LG; Sereno A; Ferreira Junior OC; Franco LG; Muller M; Sampaio DA; Santana A; Passos LM; Proietti F. Distribution of human T-lymphotropic virus type I among blood donors: a nationwide Brazilian study [letter]. **Transfusion** 1997; 37(2): 242-3
35. Gessain A; Barin F; Vernant JC; Gout O; Maurs L; Calender A; de The G. Antibodies to human T-lymphotropic virus type-I in patients with tropical spastic paraparesis. **Lancet** 1985; 2(8452): 407-10
36. Global Tuberculosis Control: WHO report. **World Health Organization** (WHO), 1998

37. Grassmann R; Berchtold S; Radant I; Alt M; Fleckenstein B; Sodroski JG; Haseltine WA; Ramstedt U. Role of human T-cell leukemia virus type 1 X region proteins in immortalization of primary human lymphocytes in culture. **J Virol** 1992; 66(7): 4570-5
38. Hino S; Yamaguchi K; Katamine S; Sugiyama H; Amagasaki T; Kinoshita K; Yoshida Y; Doi H; Tsuji Y; Miyamoto T. Mother-to-child transmission of human T-cell leukemia virus type-I. **Jpn J Cancer Res** 1985; 76(6): 474-80
39. Hino S; Sugiyama H; Doi H; Ishimaru T; Yamabe T; Tsuji Y; Miyamoto T. Breaking the cycle of HTLV-1 transmission via carrier mothers' milk. **Lancet** 1987; 2 (8551): 158-9.
40. Hinuma Y; Komoda H; Chosa T; Kondo T; Kohakura M; Takenaka T; Kikuchi M; Ichimaru M; Yunoki K; Sato I; Matsuo R; Takiuchi Y; Uchino H; Hanaoka M. Antibodies to adult T-cell leukemia-virus-associated antigen (ATLA) in sera from patients with ATL and controls in Japan: a nation-wide sero-epidemiologic study. **Int J Cancer** 1982; 29(6): 631-5
41. Hirata M; Hayashi J; Noguchi A; Nakashima K; Kajiyama W; Kashiwagi S; Sawada T. The effects of breastfeeding and presence of antibody to p40tax protein of human T cell lymphotropic virus type-I on mother to child transmission. **Int J Epidemiol** 1992; 21(5): 989-94
42. Hisada M; Shima T; Okayama A; Mueller N; Tsubouchi H; Stuver S. Suppression of skin reactivity to purified protein derivative by hepatitis C virus among HTLV-1 carriers in Japan. **J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol** 1998; 19(4): 421-5
43. Hisada M; Stuver SO; Okayama A; Mueller NE. Gender difference in skin reactivity to purified protein derivative among carriers of

- HTLV-1 in Japan. **J Acquir Immune Defic Syndr** 1999; 22(3): 302-7
44. Hjelle B; Cyrus S; Swenson S; Mills R. Serologic distinction between human T-lymphotropic virus (HTLV) type I and HTLV type II. **Transfusion** 1991; 31(8): 731-6
 45. Hjelle B; Wilson C; Cyrus S; Bradshaw P; Lo J; Schammel C; Wiltbank T; Alexander S. Human T-cell leukemia virus type II infection frequently goes undetected in contemporary US blood donors. **Blood** 1993; 81(6): 1641-4
 46. Höllsberg P. Mechanisms of T-cell activation by human T-cell lymphotropic virus type I. **Microbiol Mol Biol Rev** 1999; 63(2): 308-33
 47. Höllsberg P; Hafler DA. Pathogenesis of diseases induced by human lymphotropic virus type I infection. **N Engl J Med** 1993; 328(16): 1173-82
 48. HTLV-1/II – Triagem e diagnóstico sorológico em unidades hemoterápicas e laboratórios de saúde pública: **Ministério da Saúde, Coordenação Nacional de Doenças sexualmente Transmissíveis e Aids**. 1998
 49. Ijichi S; Matsuda T; Maruyama I; Izumihara T; Kojima K; Niimura T; Maruyama Y; Sonoda S; Yoshida A; Osame M. Arthritis in a human T lymphotropic virus type I (HTLV-1) carrier. **Ann Rheum Dis** 1990; 49(9):718-21
 50. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (**IBGE**) – 2002
 51. Israel H., H. Hetherington, and J. Ord. A study of tuberculosis among students of nursing. **J.A.M.A** 1941; 117:461– 73

52. Kajiyama W; Kashiwagi S; Nomura H; Ikematsu H; Hayashi J; Ikematsu W. Seroepidemiologic study of antibody to adult T-cell leukemia virus in Okinawa, Japan. **Am J Epidemiol** 1986; 123(1): 41-7
53. Kaplan JE; Camara T; Hanne A; Green D; Khabbaz R; LeGuenno B. Low prevalence of human T-lymphotropic virus type I among patients with tuberculosis in Senegal. **J Acquir Immune Defic Syndr** 1994; 7(4): 418-20
54. Kaplan JE; Khabbaz RF; Murphy EL; Hermansen S; Roberts C; Lai R; Henelne W; Wright D; Matljas L; Thomson R; Rudolph D; Switzer WM; Kleinman S; Busch M; Schreiber GB. Male-to-female transmission of human T-cell lymphotropic virus types I and II: association with viral load. The Retrovirus Epidemiology Donor Study Group. **J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retroviro** 1996; 12(2): 193-201
55. Kashala O; Marlink R; Ilunga M; Diese M; Gormus B; Xu K; Mukeba P; Kasongo K; Essex M. Infection with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and human T cell lymphotropic viruses among leprosy patients and contacts: correlation between HIV-1 cross-reactivity and antibodies to lipoarabnomannan. **J Infect Dis** 1994; 169(2): 296-304
56. Kinoshita K; Amagasaki T; Hino S; Doi H; Yamanouchi K; Ban N; Momita S; Ikeda S; Kamihira S; Ichimaru M. Milk-borne transmission of HTLV-1 from carrier mothers to their children. **Jpn J Cancer Res** 1987; 78(7): 674-80
57. Kitagawa T; Fujishita M; Taguchi H; Miyoshi I; Tadokoro H. Antibodies to HTLV-1 in Japanese immigrants in Brazil. **JAMA** 1986; 256(17): 2342

58. Kitajima I; Yamamoto K; Sato K; Nakajima Y; Nakajima T; Maruyama I; Osame M; Nishioka K. Detection of human T cell lymphotropic virus type I proviral DNA and its gene expression in synovial cells in chronic inflammatory arthropathy. **J Clin Invest** 1991; 88(4): 1315-22
59. Kondo T; Kono H; Nonaka H; Miyamoto N; Yoshida R; Bando F; Inoue H; Miyoshi I; Hinuma Y; Hanaoka M. Risk of adult T-cell leukaemia/lymphoma in HTLV-1 carriers. **Lancet** 1987; 2(8551): 159
60. Kritski AL; Conde MC; Souza GR. A imunopatogenia da tuberculose. In: **Tuberculose do ambulatório à enfermaria. Editora Atheneu** 2ª ed. 2000; 27-40
61. Kritski AL; Werneck-Barroso E; Vieira MA; Carvalho AC; Carvalho CE; Bravo-de-Souza R; G de N; Galvao-Castro B; Castilho EA; Hearst N. HIV infection in 567 active pulmonary tuberculosis patients in Brazil. **J Acquir Immune Defic Syndr** 1993; 6(9): 1008-12
62. Kritski AL; Werneck-Barroso E; Vieira MA; Carvalho AC; Carvalho CE; Bravo-de-Souza R; G de N; Galvao-Castro B; Castilho EA; Hearst N. HIV infection in 567 active pulmonary tuberculosis patients in Brazil [published erratum appears in **J Acquir Immune Defic Syndr** 1994; 7(10): 1101
63. Kritski A; Dalcolmo M; del Bianco R; del Melo FF; Pinto WP; Schechther M; Castelo A. Association of tuberculosis and HIV infection in Brazil. **Bol Oficina Sanit Panam** 1995; 118(6): 542-54
64. Lai RB. Delineation of immunodominant epitopes of human T-lymphotropic virus types I and II and their usefulness in developing serologic assays for detection of antibodies to HTLV-1

- and HTLV-1I. **J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol** 1996; 13 Suppl 1:S170-8
65. Lai RB; Brodine S; Kazura J; Mbidde-Katonga E; Yanagihara R; Roberts C. Sensitivity and specificity of a recombinant transmembrane glycoprotein (rgp21)-spiked western immunoblot for serological confirmation of human T-cell lymphotropic virus type I and type II infections. **J Clin Microbiol** 1992; 30(2): 296-9
 66. Lal RB; Rudolph D; Alpers MP; Sulzer AJ; Shi YP; Lal AA. Immunologic cross-reactivity between structural proteins of human T-cell lymphotropic virus type I and the blood stage of *Plasmodium falciparum*. **Clin Diagn Lab Immunol** 1994; 1(1): 5-10
 67. Law KF; Jagirdar J; Weiden MD; Bodkin M; Rom WN. Tuberculosis in HIV-positive patients: cellular response and immune activation in the lung. **Am J Respir Crit Care Med** 1996; 153(4 Pt 1): 1377-84
 68. Lee H; Anderson E; Allain JP; Gonzaga A. HTLV-1 infection in Brazil. **Blood** 1989; 73(6): 1742
 69. Lemos ACM. Prevalência e risco de tuberculose em contatos intradomiciliares. **Tese de Doutorado em Medicina Interna – Universidade Federal da Bahia** 2001
 70. Maeda Y; Furukama M; Takehara Y; Yoshimura K; Miyamoto K; Matsuura T; Morishima Y; Tajima K; Okochi K; Hinura Y. Prevalence of possible adult T-cell leukemia virus-carriers among volunteer blood donors in Japan: A nation-wide study. **Int J Cancer** 1984; 33(6): 717-20
 71. Maniez-Montreuil M. Virus HTLV-1 et HTLV-1I. **Ann Biol Clin** 1998; 56(5): 563-70

72. Manns A; Murphy EL; Wilks R; Haynes G; Figueroa JP; Hanchard B; Barnett M; Drummond J; Waters D; Cerney M; Seals JR; Alexander SS; Lee HJ; Blattner WA. Detection of early human T-cell lymphotropic virus type I antibody patterns during seroconversion among transfusion recipients. **Blood** 1991 77(4): 896-905.
73. Manns A; Wilks RJ; Murphy EL; Haynes G; Figueroa JP; Barnett M; Hanchard B; Blattner WA. A prospective study of transmission by transfusion of HTLV-1 and risk factors associated with seroconversion. **Int J Cancer** 1992; 51(6): 886-91
74. **Manual técnico para o controle da tuberculose - Ministério da Saúde, 2002**
75. Manual de normas para o controle da tuberculose/Ministério da Saúde, Fundação Nacional de Saúde, Centro Nacional de Epidemiologia, **Coordenação Nacional de Pneumologia Sanitária – 4ª edição.** 1995
76. Marsh BJ. Infectious complications of human T cell leukemia/lymphoma virus type I infection. **Clin Infect Dis** 1996; 23(1): 138-45
77. Matsuyama W; Mizoguchi A; Iwami F; Koreeda Y; Wakimoto J; Kanazawa H; Mori S; Kawabata M; Fukunaga H; Osame M; Clinical investigation of pulmonary Mycobacterium avium complex infection in human T lymphotropic virus type I carriers. **Thorax** 2000; 55(5): 388-92
78. McDyer JF; Ackley MN; Walsh TE; Cook JL; Seder RA. Patients with multidrug-resistant tuberculosis with low CD4+ T cell counts have impaired Th1 responses. **J Immunol** 1997; 158(1): 492-500

79. Meireles A; Moreira Junior ED; Moreno-Carvalho OA; Badaro R; Melo. HTLV-1 associated myelopathy in Salvador (northeastern Brazil). **Arq Neuropsiquiatr** 1992; 50(2): 189-90
80. Miller GJ; Pegram SM; Kirkwood BR; Beckles GL; Byam NT; Clayden SA; Kinlen LJ; Chan LC; Carson DC; Greaves MF. Ethnic composition, age and sex, together with location and standard of housing as determinants of HTLV-I infection in an urban Trinidadian community. **Int J Cancer** 1986; 38(6): 801-8
81. Mochizuki M; Tajima K; Watanabe T; Yamaguchi K. Human T lymphotropic virus type 1 uveitis. **Br J Ophthalmol** 1994; 78(2): 149-54
82. Moreira ED Jr; Ribeiro TT; Swanson P; Sampaio Filho C; Melo A; Brites C; Badaro R; Toedter G; Lee H; Harrington W Jr. Seroepidemiology of human T-cell lymphotropic virus type I/II in northeastern Brazil. **J Acquir Immune Defic Syndr** 1993; 6(8): 959-63
83. Moreno-Carvalho OA; Santos JI; Di Credico G; Galvao-Castro B. Evidence of preferential female prevalence of HTLV-1 associated tropical spastic paraparesis in Bahia-Brazil. **Arq Neuropsiquiatr** 1992; 50(2): 183-88
84. Morgan OS; Rodgers-Johnson P; Mora C; Char G. HTLV-1 and polymyositis in Jamaica. **Lancet** 1989; 2(8673): 1184-7
85. Murai K; Tachibana N; Shioiri S; Shishime E; Okayama A; Ishizaki J; Tsuda K; Mueller N. Suppression of delayed-type hypersensitivity to PPD and PHA in elderly HTLV-1 carriers. **J Acquir Immune Defic Syndr** 1990; 3 (10): 1006-9.
86. Murphy EL; Figueroa JP; Gibbs WN; Brathwaite A; Holding-Cobham M; Waters D; Cranston B; Hanchard B; Blattner WA. Sexual

transmission of human T-lymphotropic virus type I (HTLV-1) .**Ann Intern Med** 1989; 111(7): 555-60

87. Murphy EL; Figueroa JP; Gibbs WN; Holding-Cobham M; Cranston B; Mailey K; Bodner AJ; Alexander SS; Blattner WA. Human T-lymphotropic virus type I (HTLV-1) seroprevalence in Jamaica. I. Demographic determinants. **Am J Epidemiol** 1991; 133(11): 1114-24
88. Murphy EL; Glynn SA; Fridey J; Sacher RA; Smith JW; Wright DJ; Newman B; Gible JW; Ameti DI; Nass CC; Schreiber GB; Nemo GJ. Increased prevalence of infectious diseases and other adverse outcomes in human T lymphotropic virus types I- and II-infected blood donors. Retrovirus Epidemiology Donor Study (REDS) Study Group. **J Infect Dis** 1997; 176(6): 1468-75
89. Murphy EL; Glynn SA; Fridey J; Smith JW; Sacher RA; Nass CC; Ownby HE; Wright DJ; Nemo GJ. Increased incidence of infectious diseases during prospective follow-up of human T-lymphotropic virus type II- and I-infected blood donors. Retrovirus Epidemiology Donor Study. **Arch Intern Med** 1999; 159(13): 1485-91
90. Nakano S; Ando Y; Saito K; Moriyama I; Ichijo M; Toyama T; Sugamura K; Imai J; Hinuma Y. Primary infection of Japanese infants with adult T-cell leukaemia-associated retrovirus (ATLV): evidence for viral transmission from mothers to children. **J Infect** 1986; 12(3): 205-12
91. Newton RC; Limpuangthip P; Greenberg S; Gam A; Neva FA. Strongyloides stercoralis hyperinfection in a carrier of HTLV-1 virus with evidence of selective immunosuppression. **Am J Med** 1992; 92(2): 202-8

92. Okayama A; Stuver S; Iga M; Okamoto M; Mueller N; Matsuoka M; Yamaguchi K; Tachibana N; Tsubouchi H. Sequential change of virus markers in seroconverters with community-acquired infection of human T lymphotropic virus type I. **J Infect Dis** 2001; 183(7): 1031-7
93. Yoshida M; Miyoshi I; Hinuma Y. A retrovirus from human leukemia cell lines: its isolation, characterization, and implication in human adult T-cell leukemia (ATL). **Princess Takamatsu Symp** 1982; 12:285-94.
94. 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 U S A** 1982; 79(6): 2031-5.
95. Olaleye DO; Bernstein L; Sheng Z; Ekweozor CC; Li XY; Sullivan-Halley J; Rasheed S. Type-specific immune response to human T cell lymphotropic virus (HTLV) type I and type II infections in Nigeria. **Am J Trop Med Hyg** 1994; 50(4): 479-86
96. Organização Mundial de Saúde. Global Tuberculosis Control – **WHO report** 1998
97. Organização Mundial de Saúde. Global Tuberculosis Control – **WHO report** 2000
98. Organização Mundial de Saúde. Revised international definitions in tuberculosis control. **Int J Tuberc Lung Dis** 2001; 5(3): 213-5
99. Osame M; Janssen R; Kubota H; Nishitani H; Igata A; Nagataki S; Mori M; Goto I; Shimabukuro H; Khabbaz R. Nationwide survey of HTLV-1-associated myelopathy in Japan: association with blood transfusion. **Ann Neurol** 1990; 28(1): 50-6

100. Osame M; Usuku K; Izumo S; Ijichi N; Amitani H; Igata A; Matsumoto M; Tara M. HTLV-1 associated myelopathy, a new clinical entity. **Lancet** 1986; 1(8488): 1031-32
101. Pancake BA; Zucker-Franklin D; Coutavas EE. The cutaneous T cell lymphoma, mycosis fungoides, is a human T cell lymphotropic virus-associated disease. A study of 50 patients. **J Clin Invest** 1995; 95(2): 547-54
102. Pape JW; Jean SS; Ho JL; Hafner A; Johnson WD. Effect of isoniazid prophylaxis on incidence of active tuberculosis and progression of HIV infection. **Lancet** 1993; 342(8866): 268-72
103. Pate EJ; Wiktor SZ; Shaw GM; Taylor ME; Champegnie E; Murphy EL; Blattner WA. Lack of viral latency of human T-cell lymphotropic virus type I. **N Engl J Med** 1991; 325(4): 284
104. Pedral-Sampaio D; Netto EM; Brites C; Pedroso C; Duarte M; Harrington Jr W. Co-infection of tuberculosis and HIV/HTLV retroviruses: Frequency and prognosis among patients admitted in a brasilian hospital. **Braz. J. infec. dis** 1997; 1(1): 31-5.
105. Poesz BJ; Dube S; Choi D; Esteban E; Ferrer J; Leon-Ponte M; de Perez GE; Glaser J; Devare SG; Vallari AS; Schochetman G. Comparative performances of an HTLV-1/II EIA and other serologic and PCR assays on samples from persons at risk for HTLV-1I infection. **Transfusion** 2000; 40(8): 924-30
106. Poesz BJ; Ruscetti FW; Gazdar AF; Bunn PA; Minna JD; Gallo RC. 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 U S A** 1980; 77(12): 7415-19
107. Pombo de Oliveira MS; Matutes E; Famadas LC; Schulz TF; Calabro ML; Nucci M; Andrada-Serpa MJ; Tedder RS; Weiss RA; Catovsky

- D. Adult T-cell leukaemia/lymphoma in Brazil and its relation to HTLV-1. **Lancet** 1990; 336(8721): 987-90
108. Porto MA; Muniz A; Oliveira Júnior J; Carvalho EM. Clinical and immunological consequences of the association between HTLV-1 and strongyloidiasis. **Rev Soc Bras Med Trop** 2002; 35(6): 641-9
109. Robert Koch. Traduction de l'article par lequel Robert Koch annonçait en 1882 la découverte du bacille de la tuberculose. **Bull Int Union Tuberc** 1981; 56(3-4): 95-109.
110. Robinson RD; Lindo JF; Neva FA; Gam AA; Vogel P; Terry SI; Cooper ES. Immunoepidemiologic studies of *Strongyloides stercoralis* and human T lymphotropic virus type I infections in Jamaica. **J Infect Dis** 1994; 169(3): 692-6
111. Romagnani S. The Th1/Th2 paradigm. **Immunol Today** 1997; 18(6): 263-6
112. Romagnani S. Understanding the role of Th1/Th2 cells in infection. **Trends Microbiol** 1996; 4(12): 470-3
113. Román GC; Osame M. Identity of HTLV-1-associated tropical spastic paraparesis and HTLV-1-associated myelopathy **Lancet** 1988; 1(8586): 651
114. Rosner, B. **Fundamentals of biostatistics**. Belmont; London: Duxbury. 1995. xi, 682 p.
115. Ruffino Netto A; Souza AMAF. Reforma do setor saúde e controle da tuberculose no Brasil. **Informe Epidemiológico do SUS** 1999; 8(4):35-51.

116. Ruffino-Netto A. Programa de Controle da Tuberculose no Brasil: Situação Atual e Novas Perspectivas. **Informe Epidemiológico do SUS** 2001; 10(3): 129-38
117. Sánchez FO; Rodríguez JI; Agudelo G; García LF. Immune responsiveness and lymphokine production in patients with tuberculosis and healthy controls. **Infect Immun** 1994; 62(12): 5673-8
118. Sandler SG; Fang CT; Williams AE. Human T-cell lymphotropic virus type I and II in transfusion medicine. **Transfus Med Rev** 1991; 5(2): 93-107
119. Sato K; Maruyama I; Maruyama Y; Kitajima I; Nakajima Y; Higaki M; Yamamoto K; Miyasaka N; Osame M; Nishioka K. Arthritis in patients infected with human T lymphotropic virus type I. Clinical and immunopathologic features. **Arthritis Rheum** 1991; 34(6): 714-21
120. Satoh M; Toma H; Sato Y; Takara M; Shiroma Y; Kiyuna S; Hirayama K. Reduced efficacy of treatment of strongyloidiasis in HTLV-1 carriers related to enhanced expression of IFN-gamma and TGF-beta1. **Clin Exp Immunol** 2002; 127(2): 354-9
121. Saxinger W; Blattner WA; Levine PH; Clark J; Biggar R; Hoh M; Moghissi J; Jacobs P; Wilson L; Jacobson R; Crookes R; Strong M; Ansari AA; Dean AG; Nkrumah FK; Murali N; Gallo RC. Human T-cell leukemia virus (HTLV-1) antibodies in Africa. **Science** 1984; 225(4669): 1473-76
122. Schluger NW; Rom WN. The host immune response to tuberculosis. **Am J Respir Crit Care Med** 1998; 157(3 Pt 1): 679-91
123. Seaton RA. Tuberculosis and human T-cell lymphotropic virus type 1 infection. **Clin Infect Dis** 1997; 24(5): 1026

124. Seaton RA; Wembri JP; Nwokolo NC. Clinical associations with human T-cell lymphotropic virus type-I in Papua New Guinea. **Med J Aust** 1996; 165(7): 403- 6
125. Secretaria de Saúde do Estado da Bahia – **Superintendência de Educação Permanente e Comunicação em Saúde/ Diretoria de informação e Comunicação em Saúde. Anuário Estatístico** 1991 – 1998
126. Selwyn PA; Hartel D; Lewis VA; Schoenbaum EE; Vermund SH; Klein RS; Walker AT; Friedland GH. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. **N Engl J Méd** 1989; 320(9):545-50
127. Setoguchi Y; Takahashi S; Nukiwa T; Kira S. Detection of human T-cell lymphotropic virus type I-related antibodies in patients with lymphocytic interstitial pneumonia. **Am Rev Respir Dis** 1991; 144(6): 1361-5
128. Smith DK; Neal JJ; Holmberg SD. Unexplained opportunistic infections and CD4+ T-lymphocytopenia without HIV infection. An investigation of cases in the United States. The Centers for Disease Control Idiopathic CD4+ T-lymphocytopenia Task Force. **N Engl J Méd** 1993; 328(6): 373-9
129. Sodhi A; Gong J; Silva C; Qian D; Barnes PF. Clinical correlates of interferon gamma production in patients with tuberculosis. **Clin Infect Dis** 1997; 25(3): 617-20
130. Statacorp. Stata Statistical Software. College Station, TX: **Stata Corporation** 2001.
131. Stuver SO; Tachibana N; Okayama A; Romano F; Yokota T; Mueller N. Determinants of HTLV-1 seroprevalence in Miyazaki Prefecture,

- Japan: a cross-sectional study. **J Acquir Immune Defic Syndr** 1992; 5(1): 12-8
132. Stuver SO; Tachibana N; Okayama A; Shioiri S; Tsunetoshi Y; Tsuda K; Mueller NE. 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** 1993; (1): 57-65
133. Sugiyama H; Doi H; Yamaguchi K; Tsuji Y; Miyamoto T; Hino S. Significance of postnatal mother-to-child transmission of human T-lymphotropic virus type-I on the development of adult T-cell leukemia/lymphoma. **J Med Virol** 1986; 20(3): 253-60
134. Surcel HM; Troye-Blomberg M; Paulie S; Andersson G; Moreno C; Pasvol G; Ivanyi J. Th1/Th2 profiles in tuberculosis, based on the proliferation and cytokine response of blood lymphocytes to mycobacterial antigens. **Immunology** 1994; 81(2): 171-6
135. Suzuki M, Dezzutti CS, Okayama A, Tachibana N, Tsubouchi H, Mueller N, Lal RB. Modulation of T-cell responses to a recall antigen in human T-cell leukemia virus type 1-infected individuals. **Clin Diagn Lab Immunol** 1999; 6(5): 713-7
136. Tachibana N; Okayama; Ishizaki J; Yokota T; Shishime E; Murai K; Shioiri S; Tsuda K; Essex M; Mueller N. Suppression of tuberculin skin reaction in healthy HTLV-1 carriers from Japan. **Int J Cancer** 1988; 42 (6): 829-31.
137. Thorstensson R; Albert J; Andersson S. Strategies for diagnosis of HTLV-1 and -I. **Transfusion** 2002; 42(6): 780-91
138. Ueda K; Kusahara K; Tokugawa K; Miyazaki C; Yoshida C; Tokumura K; Sonoda S; Takahashi K. Cohort effect on HTLV-1 seroprevalence in southern Japan. **Lancet** 1989; 2(8669): 979

139. Varma M; Rudolph DL; Knuchel M; Switzer WM; Hadlock KG; Veiligan M; Chan L; Fong SK; Lal RB. Enhanced specificity of truncated transmembrane protein for serologic confirmation of human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) and HTLV-2 infections by western blot (immunoblot) assay containing recombinant envelope glycoproteins. **J Clin Microbiol** 1995; 33(12): 3239-44
140. Vidal AU; Gessain A; Yoshida M; Tekaia F; Garin B; Guillemain B; Schulz T; Farid R; De Thé G. Phylogenetic classification of human T cell leukaemia/lymphoma virus type I genotypes in five major molecular and geographical subtypes. **J Gen Virol** 1994; 75 (12): 3655-66
141. Ville Y; Delaporte E; Peeters M; Leruez M; Glowaczower E; Fernandez H. Human T-cell lymphotropic virus type I infection and pregnancy: a case-control study and 12-month follow-up of 135 women and their infants. **Am J Obstet Gynecol** 1991; 165(5 Pt 1): 1438-43
142. Welles SL; Tachibana N; Okayama A; Shioiri S; Ishihara S; Murai K; Mueller NE. Decreased reactivity to PPD among HTLV-1 carriers in relation to virus and hematologic status. **Int J Cancer** 1994; 56(3): 337-40
143. Wendel S; Fachini RM; Levi JE. **Retrovíroses Humanas – Doenças Associadas ao HTLV Editora Atheneu, 2000; capítulo 7**
144. World Health Organization. **Global Tuberculosis Control. WHO Report-2000. WHO/CDS/2000-275.**
145. Xavier IMI. Tuberculose na cidade de Salvador: Perfil epidemiológico na década de 1990; **Dissertação de Mestrado do curso de Saúde Pública da Universidade Federal da Bahia.**

146. Zhang M; Gately MK; Wang E; Gong J; Wolf SF; Lu S; Modlin RL; Barnes PF. Interleukin 12 at the site of disease in tuberculosis. **J Clin Invest** 1994; 93(4): 1733-9

2. Diagnóstico:

Tuberculose Pulmonar: 1. <input type="checkbox"/> BAAR Positivo 2. <input type="checkbox"/> BAAR Negativo 3. <input type="checkbox"/> BAAR Não realizada 1ª Baciloscopia: 1. <input type="checkbox"/> Positivo 2. <input type="checkbox"/> Negativo 3. <input type="checkbox"/> Não realizada 2ª Baciloscopia: 1. <input type="checkbox"/> Positivo 2. <input type="checkbox"/> Negativo 3. <input type="checkbox"/> Não realizada 3ª Baciloscopia: 1. <input type="checkbox"/> Positivo 2. <input type="checkbox"/> Negativo 3. <input type="checkbox"/> Não realizada Cultura BK: 1. <input type="checkbox"/> Positivo 2. <input type="checkbox"/> Negativo 3. <input type="checkbox"/> Não realizada 4. <input type="checkbox"/> Andamento Radiografia: 1. <input type="checkbox"/> Suspeita 2. <input type="checkbox"/> Normal 3. <input type="checkbox"/> Seqüela 4. <input type="checkbox"/> Não realizada 5. Ganglionar Histologia positiva	Tuberc: _____ Bacil1: _____ Bacil2: _____ Bacil3: _____ Cultura: _____ Radiog: _____
---	---

3. Sintomas:

Tosse: 1. <input type="checkbox"/> Não 2. <input type="checkbox"/> Sim Tempo em semanas: _____ Cor secreção: _____	Tosse: _____ Semanas: _____
Febre: 1. <input type="checkbox"/> Não 2. <input type="checkbox"/> Sim Tempo em dias: _____ Horário: _____ Perda de peso: 1. <input type="checkbox"/> Não 2. <input type="checkbox"/> Sim Quantos quilos: _____ Em quantos meses: _____ Dor torácica: 1. <input type="checkbox"/> Não 2. <input type="checkbox"/> Sim Tempo em dias: _____ Lado: 1. <input type="checkbox"/> Direito 2. <input type="checkbox"/> Esquerdo Outros: _____	Febre: _____ Tempo: _____ Horário: _____ Peso: _____ Quilos: _____ Meses: _____ Dor: _____ Dias2: _____ Lado: _____

4. Contato domiciliar com tuberculose: (nos últimos 12 meses) 1. <input type="checkbox"/> Não 2. <input type="checkbox"/> Sim Caso a resposta anterior seja sim, especifique: 1. <input type="checkbox"/> pai 2. <input type="checkbox"/> mãe 3. <input type="checkbox"/> irmão 4. <input type="checkbox"/> filho 5. <input type="checkbox"/> outros 6. <input type="checkbox"/> esposo(a)	Contato2: _____ Contato3: _____
--	------------------------------------

5. Dados epidemiológicos e fatores de risco para HTLV-1:

Escolaridade: 1. <input type="checkbox"/> Sem 2. <input type="checkbox"/> 1º grau incompleto 3. <input type="checkbox"/> 1º completo 4. <input type="checkbox"/> 2º grau 5. <input type="checkbox"/> Superior Renda familiar: 1. <input type="checkbox"/> <1sm. 2. <input type="checkbox"/> 1a2 3. <input type="checkbox"/> >2<4 4. <input type="checkbox"/> >4<10 5. <input type="checkbox"/> >10 Você foi amamentado: 1. <input type="checkbox"/> Não 2. <input type="checkbox"/> Sim 3. <input type="checkbox"/> Não lembra Caso a resposta anterior seja sim, especifique: 1. <input type="checkbox"/> <3meses 2. <input type="checkbox"/> >3meses 3. <input type="checkbox"/> Não lembra	Escola: _____ Renda: _____ Amament: _____ Duração: _____ Transfus: _____
---	--

Transfusão de sangue: 1. <input type="checkbox"/> Não 2. <input type="checkbox"/> Sim Há quantos anos: <input type="text"/> de vezes: <input type="text"/> Usa drogas: 1. <input type="checkbox"/> Não 2. <input type="checkbox"/> Sim Caso a resposta anterior seja sim, especifique: 1. <input type="checkbox"/> Venosa 2. <input type="checkbox"/> Não venosa Tempo de uso: <input type="text"/> em anos Já usou drogas venosas: 1. <input type="checkbox"/> Não 2. <input type="checkbox"/> Sim Tempo de uso: <input type="text"/> Tempo parado: <input type="text"/> Já teve doença venérea: 1. <input type="checkbox"/> Não 2. <input type="checkbox"/> Sim Qual? 1 Gonorréia 2 Herpes 3 Sífilis (cancro) Quantas vezes? <input type="text"/> É diabético 1 Não 2 Sim	Quanto: <input type="text"/> Vezes: <input type="text"/> Drogas: <input type="text"/> Tipo: <input type="text"/> Uso1: <input type="text"/> Venosas: <input type="text"/> Uso2: <input type="text"/> Parado: <input type="text"/> Venérea: <input type="text"/> Quantas: <input type="text"/>
--	--

6. Atividade Sexual:

Vida sexual ativa atual: 1. <input type="checkbox"/> Não 2. <input type="checkbox"/> Sim No passado: 1. <input type="checkbox"/> Não 2. <input type="checkbox"/> Sim Caso a resposta anterior seja sim, especifique com: 1. Homem Mulher 3. <input type="checkbox"/> Homem e mulher. de parceiros: 1. <input type="checkbox"/> Um 2. <input type="checkbox"/> Dois 3. <input type="checkbox"/> Três 4. <input type="checkbox"/> Mais de três 5 <input type="checkbox"/> mais de 10 Usa preservativo: 1. <input type="checkbox"/> Não 2. <input type="checkbox"/> Sim 3. <input type="checkbox"/> às vezes.	Sexual: <input type="text"/> Passado: <input type="text"/> Especif: <input type="text"/> Parceiro: <input type="text"/> Preserv: <input type="text"/>
---	---

Data da aplicação do questionário / /

Nome de quem aplicou o questionário

ANEXO 2 – Consentimento Livre e Esclarecido

Estudo: Repercussão da infecção pelo retrovírus HTLV-1 em pacientes com tuberculose.

Instituição: Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública – Fundação para o Desenvolvimento das Ciências.

Investigador responsável: Dr. Jamocyr Moura Marinho – CREMEB 4895, Professor de Clínica Médica da Escola Bahiana de Medicina.

Objetivo do estudo: Investigar se existe um risco de aumento dos casos de tuberculose em pacientes infectados pelo vírus do HTLV-1.

Explicação dos procedimentos a serem utilizados:

O estudo será composto por dois grupos, um de pacientes com tuberculose e outro de pacientes sem tuberculose. Todos responderão a um questionário sobre seus sintomas e hábitos de vida, será coletado sangue para exames de rotina e para pesquisa dos vírus do HTLV-1 e HIV, radiografia do tórax e exame do escarro.

O tratamento de rotina prescrito pelo médico do paciente não será modificado e nenhum medicamento novo será testado.

O investigador irá responder qualquer a dúvida que você tenha sobre este consentimento ou sobre o estudo.

Possíveis riscos e desconfortos.

Como o seu tratamento não será modificado, não haverá riscos adicionais relacionados aos dos seus medicamentos de rotina.

A coleta de sangue implica em uma dor leve durante a picada e eventualmente no surgimento de um pequeno hematoma no local.

Possíveis benefícios deste estudo.

Você estará beneficiando com a sua participação, a obtenção de maiores conhecimentos sobre a tuberculose.

O paciente com algum exame alterado, terá a orientação e o encaminhamento necessários.

Participação voluntária

A sua participação neste estudo é voluntária. A decisão de não participar, ou de se retirar do estudo depois do mesmo já ter iniciado, não ocasionará nenhum problema no seu tratamento médico.

Sigilos dos dados obtidos no estudo.

Você não será identificado em nenhum relato ou publicação resultante deste estudo e os dados confidenciais serão guardados em sigilo pela equipe dos investigadores.

Pessoa para contato.

O pesquisador e seus colaboradores irão responder a todas as suas dúvidas. Se você tiver dúvidas adicionais durante o decorrer do estudo, pode contactar com Dr^o Jamocyr Marinho, no telefone 3504654.

Compensação

Se você vier a sofrer qualquer experiência adversa diretamente resultante dos procedimentos do estudo, o responsável pela pesquisa, providenciará o tratamento médico, incluindo o hospital e exames laboratoriais.

Se houver evidência de dano diretamente relacionado ao procedimento do estudo, o voluntário tem direito a uma indenização correspondente aos danos ocorridos.

DECLARAÇÃO DO PACIENTE

Eu, _____,
voluntariamente concordo em participar do estudo "Repercussão da infecção pelo retrovírus HTLV-1 em pacientes com tuberculose".

Declaro ter lido e compreendido esta declaração, na qual me foram informados todos os dados importantes sobre a conduta deste estudo.

Foi-me oferecida ampla oportunidade de fazer perguntas e recebi respostas que me satisfizeram totalmente. Se eu não participar ou se decidir suspender minha participação neste estudo, não serei penalizado e não renunciarei de quaisquer direitos legais.

Recebi uma cópia deste consentimento livre e esclarecido.

Assinatura do paciente _____ Data: __/__/__

Nome do investigador: Jamocyr Moura Marinho

Assinatura do investigador _____ Data: __/__/__

Pessoa que apresentou o Consentimento Informado:

Nome _____

Assinatura _____ Data: __/__/__

Local: