



FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ

CENTRO DE PESQUISAS AGGEU MAGALHÃES

Doutorado em Saúde Pública



PAULA LOUREIRO

**INFECÇÃO PELO HTLV-1: DIAGNÓSTICO E DETERMINAÇÃO
DA CARGA PROVIRAL EM INDIVÍDUOS ASSINTOMÁTICOS E COM
ENFERMIDADES ASSOCIADAS EM SERVIÇO DE REFERÊNCIA NO
NORDESTE**

RECIFE

2008

PAULA LOUREIRO

**INFECÇÃO PELO HTLV-1: DIAGNÓSTICO E DETERMINAÇÃO
DA CARGA PROVIRAL EM INDIVÍDUOS ASSINTOMÁTICOS E
COM ENFERMIDADES ASSOCIADAS EM SERVIÇO DE
REFERÊNCIA NO NORDESTE**

Tese apresentada ao curso de
Doutorado em Saúde Pública do
Centro de Pesquisas Aggeu
Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz
para obtenção do grau de Doutor em
Ciências, área de concentração
Saúde Pública.

Orientadores

Profa. Yara de Miranda Gomes e Prof. Eduardo Maia Freese de Carvalho

Recife

2008

Catálogo na fonte: Biblioteca do Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães

L892i Loureiro, Paula.

Infecção pelo HTLV-1: diagnóstico e determinação da carga proviral em indivíduos assintomáticos e com enfermidades associadas em serviço de referência no Nordeste / Paula Loureiro. — Recife: P. Loureiro, 2008.
172 f.: il.

Tese (Doutorado em Saúde Pública) - Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães; Fundação Oswaldo Cruz.
Orientadores: Yara de Miranda Gomes e Eduardo Maia Freese de Carvalho.

1. Infecções por HTLV-1. 2. Infecções por HTLV-2. 3. Vírus Linfotrópico de Células T Humanas Tipo 1. 4. Vírus Linfotrópico T Humano Tipo 2. 5. Leucemia/Linfoma de Células T do Adulto. 6. Paraparesia Tropical Espástica. I. Gomes, Yara de Miranda. II. Carvalho, Eduardo Maia Freese de. III. Título.

CDU 578

PAULA LOUREIRO

INFECÇÃO PELO HTLV-1: DIAGNÓSTICO E DETERMINAÇÃO DA CARGA PROVIRAL EM INDIVÍDUOS ASSINTOMÁTICOS E COM ENFERMIDADES ASSOCIADAS EM SERVIÇO DE REFERÊNCIA NO NORDESTE

Tese apresentada ao curso de Doutorado em Saúde Pública do Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz para obtenção do grau de Doutor em Ciências.

Aprovada em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Dr. Divaldo de Almeida Sampaio
Fundação Hemope

Dr. Raul Antônio Morais Melo
Fundação Hemope

Dra. Eduarda Ângela Pessoa Cesse
CPqAM/Fiocruz

Dra. Sílvia Maria Lucena Montenegro
CPqAM/Fiocruz

Dra. Yara de Miranda Gomes
(Orientador 1) – CPqAM/Fiocruz

Dr. Eduardo Maia Freese de Carvalho
(Orientador 2) – CPqAM/Fiocruz

TIRADENTES

a Paulo Loureiro

*É o muito esperar que existe em torno
que me destina a ação desbaratada.*

A morte é bem melhor do que o retorno ao nada

*Não nasce a pátria agora, o sonho mente,
mas em meio à mentira, sonho e luto*

pois sei que sou o espaço entre

a semente e o fruto

Carlos Pena Filho

Poeta pernambucano, recifense

À memória do meu querido pai
exemplo de amor e dedicação às filhas,
exemplo de profissional ético, empreendedor e ousado,
o mestre da vida,
no qual procuro me espelhar em
todos os momentos da minha vida.

AGRADECIMENTOS

É imperativo, para quem vai formular uma Tese de Doutorado, tirá-la imediatamente da condição de feito individual e colocá-la na condição de empreendimento **coletivo**, ficando para si exclusivamente as responsabilidades formais do feito. Esse **coletivo** tem que ser formado por abnegados que dedicarão frações significativas de sua vida a ajudar o protagonista de uma tese a testá-la, a partir de um processo de busca, críticas, exposição pessoal, cálculos, escritas. Enfim, um processo laboral, caracterizado por um fazer, desfazer e refazer frenéticos, cansativos, estressantes, mas obstinados e cheios de prazer, estimulados apenas — ou sobretudo — pela solidariedade não só com o ser formulador da tese, mas com a busca da verdade e pelo bem-estar da humanidade.

Este **coletivo**, eu consegui aglutinar! E a todos agradeço sinceramente por me apoiarem nesta construção científica, não só por terem feito o que eu pedi, ou terem feito coisas importantes que eu não pedi, mas por terem me criticado, feito sugestões que certamente me ajudaram a concluir coisas relevantes, que aqui descrevo, e, espero eu, importantes para o bem-estar da humanidade.

Aos meus pais, **Paulo** e **Doris Loureiro**, membros da academia, no sentido mais digno desta palavra, que consiste numa instituição nobre, onde se produz conhecimento, transmite-se conhecimento e se transfere conhecimento em busca da diminuição da dor e do sofrimento das pessoas.

A **Mécia Turton**, esposa dedicada, companheira inseparável de meu pai, que, com todo o seu amor, supriu todas as minhas ausências necessárias à elaboração desta tese, nos momentos em que ele mais precisou de mim.

Aos meus filhos, **Pedro**, **Francisco** e **Antônio**, que compreenderam perfeitamente a necessidade, mesmo incômoda, da menor presença da “mama” e de uma maior presença da pesquisadora. E às minhas netinhas, **Marinha** e **Dudinha**, que tiveram de trocar um pouco, a exemplo dos filhos, a vovó apaixonada pela pesquisadora.

A **Claudia Loureiro**, minha querida irmã, pela minuciosa e atenta análise de todos os meus escritos, além do fraternal apoio emocional e incentivo para que eu seguisse em frente.

A **Américo Machado**, meu amado marido, que teve uma profunda compreensão de todos os meus momentos dos últimos anos e abdicou de todas as suas vontades para me apoiar e incentivar a finalizar este trabalho, virando as infundáveis noites e os fins de semana junto comigo, sempre com um cafezinho e um cigarro.

A **todos os amigos** que me deixaram em paz para fazer este trabalho, não sabendo eu, até hoje, se eles me ligavam interessados no sucesso da minha tese ou no meu retorno ao convívio amistoso e carinhoso entre eles.

A **Polyanna Ribeiro**, meu braço direito neste trabalho, quase co-autora da tese, que não se cansava em buscar a melhor forma de obter e organizar os dados para facilitar o processo de análise.

A **Jorge Alberto Araújo** pelo seu insuportável, mas compensatoriamente adorável, perfeccionismo no processo de armazenamento de dados e produção de relatórios, o que foi de extrema valia na facilitação do processo de análise e construção de conclusões.

A **Fernando Sabino**, um caçador de prontuários e de pacientes, que tinham que ser localizados para garantir a representatividade da base de dados.

A **Cristiane Araújo**, jovem e competente bibliotecária que, com muito profissionalismo, me ajudou a enxergar as “fontes em que eu bebi conhecimentos” por outros produzidos, através de uma bibliografia impecavelmente organizada, parte significativa e integrante deste trabalho.

A **Bruna Arruda**, pela dedicação que sempre apresentou aos nossos ensaios científicos, inclusive desenvolvendo sua tese de mestrado observando a validação da técnica de medição de carga proviral para o HTLV-1, instrumento este decisivo para o desenvolvimento deste trabalho.

A **Yara de Miranda Gomes**, pela paciência e presteza quase materna, nos atos singelos de apoio, em momentos em que minha alma de pesquisadora e de doutoranda estava extremamente angustiada.

Ao **Dr. Eduardo Freese** pelas orientações sem as quais este trabalho não seria possível de se realizar, sempre de forma muito criteriosa e responsável.

A **Divaldo Sampaio**, pelo apoio irrestrito, sempre acreditando que este trabalho seria uma grande contribuição para o bem-estar da humanidade.

Ao **Dr. Luiz Gonzaga dos Santos**, sempre compreensivo nas minhas ausências, ministrando algumas aulas em meu lugar na Faculdade de Ciências Médicas, e pelo crédito que sempre me atribuiu no tocante ao sucesso deste trabalho.

A **Raul Melo**, pelo apoio nos momentos em que necessitei e pelo incentivo.

A **Fátima Patú, Lenivalda Moura, Livramento da Silva, Eliene Barros, Adriana Pereira, Maria Clara dos Santos, Luiz Gomes e Neide da Silva**, pelo eterno carinho, apoio e pela vibração com o desenvolvimento dos nossos trabalhos.

A **Cíntia Machado e Anelita Brito**, pelo apoio nos testes laboratoriais dos pacientes.

A **Aderson Araújo**, pelo apoio ao acesso às informações dos pacientes.

Ao **Hemope**, instituição da qual me orgulho muito de fazer parte, que não só me liberou para este intento, como também disponibilizou seus acervos e recursos para a viabilização deste trabalho.

Ao **Lika**, nas pessoas de **Lucas Brandão, Rafael Guimarães, Paulo Souza e Renata Veiga**, pelo valiosíssimo trabalho de medição da carga proviral dos pacientes observados neste trabalho, produzindo dados a respeito do comportamento de uma das variáveis mais importantes aqui analisadas.

Ao **Laboratório Paulo Loureiro**, que, numa demonstração inquestionável de Responsabilidade Social, custeou parte significativa desta pesquisa durante anos.

À **Facepe**, pelo apoio financeiro e técnico a esta pesquisa através do PPSUS, programa desenvolvido pelo Ministério da Saúde.

À **Fiocruz**, na pessoa de **Nilda Lima, Wayner Vieira de Souza**, além de **Yara Miranda e Eduardo Freese**, já mencionados, pelo apoio, pela paciência e tolerância.

A **todos os médicos, biomédicos, profissionais da saúde e bolsistas** que, ao longo da caminhada na luta pelo justo atendimento ao paciente HTLV, participaram dessa equipe e deram grandes contribuições para este trabalho.

E por fim, e de forma bem especial, aos pacientes, aqui representados por **Manoel Cabral** e **Madalena Trajano**, que, numa atitude cidadã, disponibilizaram seu tempo, seu corpo e, sobretudo, sua alma em busca da melhoria da qualidade de vida de outros pacientes e do avanço da ciência.

LOUREIRO, Paula. **Infecção pelo HTLV-1: diagnóstico e determinação da carga proviral em indivíduos assintomáticos e com enfermidades associadas em serviço de referência no Nordeste**. 2008.174 f. Tese (Curso de Doutorado em Saúde Pública)—Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Recife, 2008.

RESUMO

A infecção pelo HTLV-1 causa, nos indivíduos portadores do retrovírus, enfermidades associadas que estão relacionadas ao nível da carga proviral. O objetivo deste estudo é diagnosticar a infecção pelo HTLV-1 e determinar a carga proviral de indivíduos assintomáticos e com enfermidades associadas. Duas questões centrais foram levantadas: 1) Para o diagnóstico da infecção pelo HTLV-1, qual a definição do conjunto de testes laboratoriais indicados? 2) Averiguar a relação da carga proviral do HTLV-1 com as manifestações clínicas e enfermidades associadas. Uma população de 166 indivíduos foi incluída no estudo. Testes sorológicos e moleculares da PCR qualitativa para HTLV e carga proviral expressa em cópias por 10^6 células PBMC foram realizados. Destes, em 104 foi confirmada a presença do HTLV, sendo 101 HTLV-1 (97,1%) e três HTLV-2 (2,9%). Nos 101 pacientes, foi realizada a determinação da carga proviral para o HTLV-1 e analisada a associação com as manifestações clínicas e laboratoriais. A análise da população estudada mostrou maior frequência do HTLV-1 em mulheres com idade acima de 50 anos. A maioria dos pacientes tem baixa escolaridade e baixa renda. O *status* clínico dos pacientes foi: 54,5% assintomáticos; 7,9% sintomáticos; 5,9% com LLTA; 12,9% com PET/MAH; 3,9% com PET/MAH-provável; e 14,9% com PET/MAH-possível. Observou-se co-infecção com escabiose 5%, 12,9% de DST e estrogiloidíase em 6,9%. O nível da carga proviral foi acima de 10.000 cópias/ 10^6 células PBMC em 54,5% dos pacientes, sendo a média em mulheres duas vezes maior do que em homens. Os pacientes com PET/MAH apresentaram a maior carga proviral média. Estabelecendo uma relação entre a carga proviral dos assintomáticos e a daqueles com enfermidades associadas, foi constatada carga proviral média 2,1 vezes maior para PET/MAH; 1,1 vez para PET/MAH-provável; 1,4 vez PET/MAH-possível; e 1,2 vez para LLTA. A população analisada apresentou elevado nível de carga proviral, não demonstrando diferença significativa entre doentes e assintomáticos.

Palavras-chave: Vírus Linfotrópico Humano tipos 1 e 2. HTLV-1/2. Leucemia/Linfoma T do adulto. LLTA. Paraparesia Espástica Tropical/Mielopatia Associada ao HTLV-1. PET/MAH. Enfermidades associadas. Carga proviral.

LOUREIRO, P. **HTLV-1 infection: diagnosis and proviral load level among asymptomatic carriers and patients with associated diseases in reference center in the Northeastern.** 2008.174 f. Thesis (Doctor of Public Health)–Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Recife, 2008.

ABSTRACT

The infection for the HTLV-1 causes in the carriers, associated diseases who are related to the level of the HTLV-1 proviral load. The aim of the present study was to diagnose the infection for the HTLV-1 and to investigate the role of proviral load in asymptomatic carriers and patients with associated diseases. Two central questions had been raised: 1) For the diagnosis of the infection for the HTLV-1, what is the definition of the set of indicated laboratories tests? 2) To investigate the relation of the proviral load of the HTLV-1 with the clinical manifestations and associated diseases. One hundred and sixty six patients were included in the study. Serological and molecular tests for qualitative PCR for HTLV and proviral load expressed as a number of copies per 10^6 PBMCs of HTLV-1 had been carried through. Of the initial population 104 patients had been selected, being 101 HTLV-1 (97.1%) and three HTLV-2 (2.9%). Proviral load was quantified for the HTLV-1 and analyzed the association with the clinical manifestations and laboratories behavior in 101 patients. The results had shown higher frequency of the HTLV-1 in women and with age above of 50 years, being the majority of the patients of low level of study, low income. The clinical status of the patients was: 54.5% asymptomatics, symptomatic 7.9%, 5.9% with ATL, 12.9% with HAM/TSP, HAM/TSP-probable 3.9%, HAM/TSP-possible 14.9%. Co-infection with scabies 5%, 12.9% was observed of STD and strongyloidiasis in 6,9%. Proviral load level was higher than 10.000 copies/ 10^6 cells PBMC in 54,5% of patients, being the mean 2 times higher in women that in men. The mean HTLV-1 proviral load was highest in HAM/TSP patients. The mean HTLV-1 proviral load, when compared with asymptomatics, was 2.1-fold higher in HAM/TSP, 1,1-fold higher in probable-HAM/TSP, 1,4-fold higher in possible-HAM/TSP and 1,2-fold higher in ATL, and 1,1-fold in symptomatics. The results of this study showed that the patients presented high proviral load level, and no significant differences between HTLV-1 proviral load in sick people and asymptomatics.

Key-Words: Human T Lymphotropic Virus. HTLV-1/2. Adult T cell Leukemia/ Lymphoma. ATL. HTLV-1 associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis HAM/TSP. Associated diseases. Proviral load.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Árvore filogenética mostrando o relacionamento entre os retrovírus descritos em primatas HTLV-1/STLV-1, HTLV-2/STLV-2 e o PTLV-3 (STLV-3 e HTLV-3).	28
Figura 2 - Representação esquemática da partícula do HTLV-1/2.	29
Figura 3 - Ilustração da organização do genoma HTLV-1.....	31
Figura 4 - Ciclo de replicação viral.....	32
Figura 5 - Origem e hipótese de disseminação do vírus baseadas em dados filogenéticos e antropológicos.	34
Figura 6 - Soroprevalência de HTLV-1.	38
Figura 7 : Os países endêmicos para o HTLV-1.	39
Figura 8 - Distribuição do HTLV-2 no mundo.	40
Figura 9 - Distribuição geográfica dos vírus STLV-3, HTLV-3 e HTLV-4 no continente africano. ...	41
Figura 10 - Taxa de prevalência, por Elisa, para HTLV-1/2, de doadores de sangue expressos em /1.000 doações nas capitais de 26 estados e do Distrito Federal do Brasil (adaptada).....	42
Figura 11 - A: Presença do HTLV-1/2 em Pernambuco. B: Representação da presença do HTLV-1/2 em todo o território de Pernambuco.	48
Figura 12 - Algoritmo para o diagnóstico laboratorial do HTLV-1/2 usando um teste de triagem, WB e PCR.	53
Figura 13 - Algoritmo para o diagnóstico laboratorial do HTLV-1/2 usando um teste de triagem e confirmação direta por PCR.....	53
Figura 14 - Algoritmo para o diagnóstico laboratorial do HTLV-1/2 com uso de dois testes de triagem e WB ou PCR como teste confirmatório.....	54
Figura 15 - Modelo esquemático simplificado que mostra eventos da infecção com o HTLV-1 ao início de LLTA.....	61
Figura 16 - A -Ginecomastia; B -Infiltração leucêmica em mama em paciente com LLTA.	63

Figura 17: Paciente de 45 anos com LLTA, lesões em pele na face.	63
Figura 18 - Casal em que o homem possui LLTA e a esposa apresenta sinais de PET/MAH.....	63
Figura 19: Células características de LLTA, células em flor (flower cells).....	64
Figura 20: Vermelhidão na córnea em paciente HTLV-1 positivo.	68
Figura 21 - Dermatite infecciosa em idade mais avançada.	70
Figura 22 - Infecção por <i>Strongyloides stercoralis</i> em paciente HTLV-1 positivo e assintomático. ...	71
Figura 23 - Amostra representativa da PCR qualitativa para HTLV-1.	96
Figura 24 - A frequência das proteínas identificadas nos exames pela técnica de WB.	97
Figura 25: Distribuição dos 101 pacientes por classificação de doença em função da carga proviral (cópias/10 ⁶ células PBMC).	111
Figura 26: Distribuição dos 101 pacientes em função dos logaritmos da carga proviral e da idade. .	111
Figura 27: Frequência das queixas relatadas pelos pacientes portadores de HTLV-1.	112

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Estudos de soroprevalência do HTLV-1/2 no Brasil, 1986–1999.....	43
Tabela 2 - Estudos de soroprevalência em gestantes no Brasil, 1990–2008.....	44
Tabela 3 - Exercício da provável estimativa de pacientes infectados e pacientes com potencial de desenvolvimento de doença em todos os estados do Brasil.	46
Tabela 4 - Estudos de soroprevalência no período de 1994-1998 na Região Metropolitana do Recife.	49
Tabela 5 - Distribuição dos resultados dos testes sorológicos e moleculares dos 166 pacientes.	88
Tabela 6 - Concordância e avaliação da validade do teste sorológico Elisa tendo como padrão ouro a PCR.	89
Tabela 7 - Concordância e avaliação da validade do teste sorológico Elisa tendo como padrão ouro a carga proviral.....	90
Tabela 8 - Concordância e avaliação da validade do teste sorológico Elisa tendo como padrão ouro o WB.	90
Tabela 9 : Concordância e avaliação da validade da PCR tendo como padrão ouro a carga proviral.....	91
Tabela 10 - Concordância e avaliação da validade da PCR tendo como padrão ouro o WB.....	92
Tabela 11 - Concordância e avaliação da validade da PCR tendo como padrão ouro o Elisa.	92
Tabela 12 - Concordância e avaliação da validade do WB tendo como padrão ouro a carga proviral. ...	93
Tabela 13 - Concordância e avaliação da validade do WB tendo como padrão ouro a PCR.....	93
Tabela 14 - Concordância e avaliação da validade do WB tendo como padrão ouro o Elisa.	94
Tabela 15 - Concordância e avaliação da validade da carga proviral tendo como padrão ouro o WB. ...	94
Tabela 16 : Concordância e avaliação da validade da carga proviral tendo como padrão ouro o Elisa....	95
Tabela 17 - Concordância e avaliação da validade da carga proviral tendo como padrão ouro a PCR. ..	95
Tabela 18 - Distribuição dos 101 pacientes por sexo e idade.	97

Tabela 19: Distribuição dos 104 pacientes portadores de HTLV-1 e 2 segundo o subtipo de HTLV..	98
Tabela 20: Distribuição de 101 pacientes portadores de HTLV-1 segundo características demográficas e socioeconômicas.....	99
Tabela 21 - Distribuição dos 101 pacientes portadores de HTLV segundo antecedentes, fatores de risco para infecção e hábitos.	100
Tabela 22 - Distribuição de 74 pacientes portadores de HTLV-1 segundo comportamento em relação ao número de parceiros antecedentes.	100
Tabela 23 - Distribuição dos 101 pacientes portadores de HTLV segundo motivo de encaminhamento ao ambulatório de referência HTLV.	101
Tabela 24 - Distribuição dos 101 indivíduos que informaram sobre amamentação.....	101
Tabela 25 - Distribuição dos 67 indivíduos que informaram ter sido ou não amamentados e relação com a carga proviral.....	102
Tabela 26 - Distribuição de 159 membros de várias famílias e portadores de HTLV-1 segundo relação de parentesco e soropositividade em relação à infecção.	102
Tabela 27 - Distribuição de 18 casais concordantes e discordantes da infecção pelo HTLV-1 carga proviral (CPV) e tempo de relacionamento dos casais.....	104
Tabela 28 - Co-infecção e co-morbididades em 101 pacientes portadores de HTLV-1.....	105
Tabela 29 - Distribuição de 101 pacientes portadores de HTLV-1 segundo co-infecções.	105
Tabela 30 - Distribuição dos 101 pacientes portadores de HTLV-1 segundo co-morbididades.	106
Tabela 31 - Distribuição de 101 pacientes portadores de HTLV-1 segundo diagnóstico.	107
Tabela 32 - Distribuição dos 101 pacientes portadores de HTLV segundo o nível de carga proviral.	107
Tabela 33 - Associação de fatores demográficos, socioeconômicos, doenças associadas, hábitos e antecedentes com os níveis de carga proviral.	108
Tabela 34 - Distribuição dos 101 pacientes portadores de HTLV-1 de acordo com o <i>status</i> clínico e a média e a mediana da carga proviral.....	109

Tabela 35 - Carga proviral média de acordo com o <i>status</i> clínico nos sexos masculino e feminino. .	110
Tabela 36 - Associação entre variáveis clínicas, sinais e sintomas dos 101 pacientes com os níveis de carga proviral.	113
Tabela 37 - Associação entre impotência sexual e os níveis de carga proviral em 36 pacientes.	115
Tabela 38 - Associação entre frigidez sexual e os níveis de carga proviral (cópias/10 ⁶ células PBMC) em 65 pacientes.	115
Tabela 39 - Frequência de hiperreflexia e associação com a carga proviral e o <i>status</i> clínico de 24 pacientes.	115
Tabela 40 - Frequência de sinal de Babinski e associação com a carga proviral e o <i>status</i> clínico de 8 pacientes.	116
Tabela 41 - Frequência de urgência urinária e associação com a carga proviral e o <i>status</i> clínico de 19 pacientes.	116
Tabela 42 - Frequência de incontinência urinária e associação com a carga proviral e o <i>status</i> clínico de 17 pacientes.	117
Tabela 43 - Frequência de retenção urinária e associação com a carga proviral e o <i>status</i> clínico de quatro pacientes.	117
Tabela 44 - Associação entre testes bioquímicos e imunológicos e os níveis de carga proviral.	118
Tabela 45 - Associação entre marcadores de processos inflamatórios e auto-ímmunes e os níveis de carga proviral.	119
Tabela 46 - Avaliação da eletroforese das proteínas em associação com a carga proviral em 90 pacientes.	120
Tabela 47 - Associação entre os resultados dos parâmetros do hemograma e os níveis de carga proviral em 98 pacientes.	121
Tabela 48 - Associação entre reticulócitos e os níveis de carga proviral em 85 pacientes.	123
Tabela 49 : Resultados da imunofenotipagem de 14 pacientes.	123

Tabela 50 - Associação entre os resultados do parasitológico e os níveis de carga proviral em 60 pacientes.	124
Tabela 51 - Distribuição da frequência de helmintos em 60 pacientes.	124
Tabela 52 - Distribuição da frequência de protozoários em 60 pacientes.	124
Tabela 53 - Associação entre a presença de protozoários e os níveis de carga proviral em 60 pacientes.	125
Tabela 54 - Distribuição da presença de helmintos de acordo com os níveis de carga proviral em 60 pacientes.	125

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Classificação dos subtipos de HTLV-1.	35
Quadro 2 - Distribuição dos subtipos genéticos em populações brasileiras em diversas regiões.	36
Quadro 3 - Critérios de interpretação do WB.	55
Quadro 4 - Doenças relatadas em associação com HTLV-1 e as bases para essa associação.	59
Quadro 5 - Características laboratoriais dos subtipos de LLTA.	62
Quadro 6 - Critérios diagnósticos da OMS para PET/MAH.	66
Quadro 7 - Níveis de verificação para critérios diagnósticos da PET/MAH.	67
Quadro 8 - Critérios de interpretação do KAPPA.	81
Quadro 9 - Testes laboratoriais para análise dos pacientes.	81

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BEN	Benin
CAR	Central African Republic
CHCM	Concentração da Hemoglobina Corpuscular Média
CPqAM/Fiocruz	Centro de Pesquisa Aggeu Magalhães/Fundação Oswaldo Cruz
CROI	Conferência dos Retrovírus e Infecções Oportunistas
CTL	Linfócito T Citotóxico
DE	Disfunção Erétil
DHL	Dehidrogenase Láctica
DNA	Ácido Desoxirribonucléico
DST	Doença Sexualmente Transmissível
EDTA	Ácido Etilenodiamino Tetra-acético
Elisa	Ensaio Imunoenzimático – Enzyme Linked Immunosorbent Assay
ESP	Especificidade
GP	Glicoproteína
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HBZ	Proteína Genoma HTLV
Hemope	Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco
HGIP	HTLV Gag Indeterminate Profile
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HTLV	Vírus Linfotrópico de Células T Humanas
HTLV-1	Vírus Linfotrópico de Células T Humanas do Tipo 1
HTLV-2	Vírus Linfotrópico de Células T Humanas do Tipo 2
HTLV-3	Vírus Linfotrópico de Células T Humanas do Tipo 3
HTLV-4	Vírus Linfotrópico de Células T Humanas do Tipo 4
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
Inca	Instituto Nacional do Câncer
Lasp	Laboratório Avançado de Saúde Pública do Centro de Pesquisas Gonçalo Muniz na Bahia
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
LDO	Lei de Diretrizes Orçamentárias

Lika	Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami/UFPE
LLTA	Leucemia/Linfoma T do Adulto
LOA	Lei Orçamentária Anual
LTR	Long Terminal Repeat
MMII	Membros Inferiores
MMSS	Membros Superiores
NHP	Non Human Primates
OMS	Organização Mundial da Saúde
PBMC	Células Mononucleares do Sangue Periférico
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
PET	Paraparesia Espástica Tropical
PET/MAH	Paraparesia Espástica Tropical/Mielopatia Associada ao HTLV-1
Pnad	Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios
PPA	Plano Plurianual
PPG-MS	Programa de Proteção à Gestante de Mato Grosso do Sul
PTLV	Vírus Linfotrópico de Células T de Primatas
RNA	Ácido Ribonucléico
SEN	Senegal
Sens	Sensibilidade
STLV	Vírus Linfotrópico de Células T de Símios
STLV-1	Vírus Linfotrópico de Células T de Símios Tipo 1
STLV-2	Vírus Linfotrópico de Células T de Símios Tipo 2
STLV-3	Vírus Linfotrópico de Células T de Símios Tipo 3
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TCR- β	T-cell Receptor-beta
UDIs	Usuários de Drogas Injetáveis
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
VPN	Valor preditivo negativo
VPP	Valor preditivo positivo
WB	Western-Blot

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	24
2 REVISÃO DA LITERATURA	26
2.1 Os Retrovírus HTLV	26
2.1.1 Partícula viral: estrutura da partícula, ciclo de replicação viral.....	29
2.2 Origem	33
2.3 Caracterização Filogenética.....	34
3 ASPECTOS DEMOGRÁFICOS, SOCIOECONÔMICOS E DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA DO HTLV	37
3.1 HTLV-1/2 no Brasil.....	41
3.1.1 HTLV-1/2 em Pernambuco	47
4 MECANISMOS DE TRANSMISSÃO DA INFECÇÃO PELO HTLV-1 E PELO HTLV-2	50
5 DIAGNÓSTICO SOROLÓGICO DO HTLV-1 E ESTUDOS MOLECULARES, PCR QUALITATIVA E CARGA PROVIRAL.....	52
5.1 Testes Moleculares.....	55
5.1.1 Carga proviral.....	56
6 A EVOLUÇÃO DA INFECÇÃO PELO HTLV-1/2 E DOENÇAS ASSOCIADAS	58
6.1 Doenças Hematológicas Associadas ao HTLV-1	59
6.2 Doenças Inflamatórias Relacionadas	65
6.2.1 Uveítes	67
6.3 Artropatias	68

6.4 Complicações Infecciosas	69
6.5 Prevenção e Controle.....	71
7 JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA DO ESTUDO	73
8 QUESTÕES CENTRAIS	75
9 OBJETIVOS	76
9.1 Objetivo Geral	76
9.2 Objetivos Específicos.....	76
10 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS	77
10.1 Desenho do Estudo	77
<i>10.1.2 Local de Realização do Estudo</i>	<i>77</i>
<i>10.1.3 Cálculo do Tamanho Amostral</i>	<i>77</i>
<i>10.1.4 Instrumental de Coleta de Dados</i>	<i>78</i>
10.2 Elenco de variáveis	78
<i>10.2.1 Variáveis dependentes</i>	<i>78</i>
<i>10.2.2 Variáveis independentes</i>	<i>79</i>
10.3 Critérios de Exclusão para o Estudo de Série de Casos.....	80
10.4 Processamento e Plano de Análise de Dados.....	80
10.5 Métodos Laboratoriais	81
<i>10.5.1 Coleta de Sangue</i>	<i>82</i>
10.6 Análise Clínica dos Pacientes	85
11 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	87

12 RESULTADOS	88
12.1 Análise de Concordância, Sensibilidade e Especificidade	88
12.2 População em Estudo: Distribuição por Sexo e Idade	97
12.3 Análise da Série de Casos	98
12.4 Breve Caracterização da Amostra	98
12.5 Níveis de Carga Proviral e Fatores de Risco Associados	107
12.6 Análise dos Testes Bioquímicos, Imunológicos, Hematológicos e Parasitários dos Pacientes HTLV-1	118
<i>12.6.1 Testes bioquímicos e imunológicos</i>	<i>118</i>
<i>12.6.2 Análise dos parâmetros hematológicos</i>	<i>121</i>
<i>12.6.3 Análise imunofenotípica dos linfócitos</i>	<i>123</i>
<i>12.6.4 Avaliação da infecção por parasitas</i>	<i>124</i>
12.7 Estudo Radiológico	125
13 DISCUSSÃO	126
14 CONCLUSÕES	140
REFERÊNCIAS	141
APÊNDICES	160
ANEXOS	167

1 INTRODUÇÃO

Dentre as doenças emergentes, por muitos anos, a infecção pelo Vírus Linfotrópico Humano (HTLV) foi considerada própria de regiões como o Japão, a África e o Caribe (1980). No Brasil, essa infecção começou a ser mais propriamente divulgada ao final da década de 1980 e início de 1990, através de pesquisas científicas, sendo o primeiro relato da presença da infecção publicado por Kitagawa *et al* (KITAGAWA *et al.*, 1986) mostrando a ocorrência do HTLV-1/2 em população de imigrantes japoneses em Mato Grosso do Sul. Estudos de soroprevalência seguiram-se, identificando a presença do vírus entre pacientes portadores de doenças com etiologia associada ao HTLV-1, como os estudos publicados por Spina-França *et al* (SPINA-FRANÇA *et al.*, 1990), em São Paulo, indicando a prevalência de HTLV-1 entre pacientes com Paraparesia Espástica Tropical/Mielopatia Associada ao HTLV-1 (PET/MAH); por Oliveira *et al* (OLIVEIRA *et al.*, 1990), no Rio de Janeiro, que descreveu a relação entre a Leucemia/Linfoma T do Adulto (LLTA) e o vírus HTLV-1 no Brasil; e por Florêncio *et al* (FLORÊNCIO *et al.*, 1990), no Recife, relatando o primeiro caso da LLTA, HTLV-1 positivo, alertando para a presença do vírus na região metropolitana da cidade. Diante da constatação da presença do retrovírus e de suas conseqüências, em várias regiões do Brasil, em 1993, o Ministério da Saúde publicou portaria tornando obrigatória a triagem sorológica para o HTLV-1/2 em doadores de sangue (BRASIL, 1993). Nas últimas três décadas, os aspectos epidemiológicos do HTLV-1 foram estudados e a distribuição geográfica no mundo ficou bem definida, ou seja, Japão, África, Ilhas do Caribe, sul dos Estados Unidos e América do Sul (PROIETTI *et al.*, 2005). No Brasil, a infecção localiza-se primordialmente em estados da Região Nordeste (CATALAN-SOARES; CARNEIRO-PROIETTI; PROIETTI, 2005; GALVÃO-CASTRO *et al.*, 1997).

Evidências epidemiológicas mostraram o envolvimento do HTLV-1 na patogênese das doenças associadas, tais como LLTA, PET/MAH, uveíte, dermatite infecciosa e poliomiosite. Um processo inflamatório decorrente da infiltração dos linfócitos leva a uma degeneração do tecido nervoso, da substância branca e reação glio-mesenquimal. Alguns fatores de risco elevam a carga proviral do HTLV-1, como a estrogiloidíase, sendo esta condição associada ao maior risco de desenvolvimento de LLTA (WATTEL *et al.*, 1996). Os mecanismos pelos quais os portadores da infecção assintomáticos desenvolvem processo

neoplásico maligno ou inflamatório não foram de todo esclarecidos ainda. Vários autores publicaram a importância da associação direta do nível da carga proviral com o desenvolvimento de doenças associadas, verificando que os pacientes com PET/MAH têm uma carga proviral maior que assintomáticos e portadores de LLTA (JEFFERY et al., 1999; MANNS; HISADA; GRENADE, 1999; MONTANHEIRO et al., 2005; OLAVARRIA et al., 2006).

Não só fatores biológicos podem influenciar o aparecimento de manifestações clínicas e desenvolvimento de doenças decorrentes da presença do HTLV-1, sendo que fatores socioeconômicos também são importantes, podendo estar associados a maior nível de co-infecções, tais como parasitárias, Doenças Sexualmente Transmissíveis (DSTs) e outras.

A prevenção da disseminação do vírus é fundamental e deve focar os portadores da infecção, orientando-os quanto às medidas de prevenção, tais como o uso de preservativos, a não-amamentação, a não-doação de sangue, sêmen ou órgãos.

O presente estudo tem como objetivo diagnosticar a infecção pelo HTLV-1 e determinar a carga proviral de indivíduos assintomáticos e com enfermidades associadas, realizando testes laboratoriais para confirmação da infecção pelo HTLV-1, assim como estudos clínicos e laboratoriais, bioquímicos, imunológicos, hematológicos e parasitários para identificar enfermidades associadas.

Essa infecção atinge cerca de 20 milhões de pessoas no mundo, e estimativas baseadas em prevalências conhecidas apontam para aproximadamente 2,5 milhões de pessoas infectadas no Brasil (CARNEIRO-PROIETTI et al., 2006; CARNEIRO-PROIETTI; CATALAN-SOARES; PROIETTI, 2002).

Na seqüência, uma revisão da literatura será feita desde a origem dos retrovírus até a descrição das conseqüências, como as doenças associadas em portadores da infecção, citando publicações com dados da literatura mundial e brasileira.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Os Retrovírus HTLV

Poiesz *et al* (1980), nos Estados Unidos, isolaram o vírus HTLV-1 a partir de linfócitos de paciente proveniente das Ilhas do Caribe, com linfoma cutâneo de células T, sendo o primeiro retrovírus humano a ser identificado. Em 1982, o vírus HTLV-2 foi isolado, dessa vez a partir de células esplênicas de pacientes com tricoleucemia (KALYANARAMAN; SARNGADHARAN; ROBERT-GURROFF, 1982).

Os retrovírus HTLV-1 e HTLV-2 são morfologicamente classificados como retrovírus do tipo C, que pertencem à família *Retroviridae*, subfamília *Orthoretrovirinae* e ao gênero *Deltaretrovirus*, e contendo duas moléculas de RNA de cadeia simples, iguais, com polaridade positiva. A estratégia de replicação é semelhante aos demais retrovírus, sendo capaz de persistir no hospedeiro infectado, o que torna viável a sua transmissão pela via vertical, tal qual ocorre com outros retrovírus de mamíferos.

Os vírus da família *Retroviridae* vêm recebendo atenção da comunidade científica desde o início do século passado, tendo adquirido notoriedade, no entanto, somente a partir da descrição do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), na década de 1980 (GALLO; SLISKI; WONG-STAAAL, 1983).

Em 1908, Ellerman & Bang conseguiram induzir processos de leucemia em galinhas a partir da inoculação de filtrado celular obtido de tecidos leucêmicos de pássaros. Posteriormente, Rous, em 1911, confirmou a possibilidade da etiologia infecciosa em processos neoplásicos ao isolar o primeiro vírus de galinhas, que desenvolvia um tipo freqüente de malignidade, o chamado *sarcoma de Rous* (VERONESI; FOCACCIA, 2000).

O estudo dos retrovírus passou, assim, a gerar a expectativa de que outros retrovírus pudessem ser descritos na etiologia, particularmente de neoplasias humanas. No final dos anos 1970, os retrovírus ocuparam lugar de destaque na ciência devido à descoberta dos oncogenes celulares relacionados a eles, à descoberta do primeiro retrovírus humano, o HTLV-1 (POIESZ *et al.*, 1980), e, por fim, do agente causal da Síndrome da Imunodeficiência

Adquirida (Aids), o HIV (GALLO; SLISKI; WONG-STAAAL, 1983). O esforço de pesquisa dedicado aos retrovírus levou, em um primeiro momento, à descrição de inúmeros vírus animais oncogênicos, que mostraram novos conceitos de interações entre um vírus e o hospedeiro, incluindo-se o avanço evolutivo representado pela integração de ácidos nucléicos viral e celular, a transmissão vertical do vírus para a progênie do hospedeiro, a persistência viral e o processo da latência.

Em 2005, na *Conferência dos Retrovírus e Infecções Oportunistas* (Croi), em Boston, Estados Unidos, cientistas descreveram mais dois novos retrovírus humanos — o HTLV-3 e o HTLV-4 — em pessoas na zona rural de Camarões que caçavam macacos e outros primatas (WOLFE et al., 2005). O estudo utilizou testes de Elisa e Western Blot (WB) e análise genética. Os investigadores detectaram treze pessoas com um perfil de WB não-identificado. Foi observado um caçador infectado com o HTLV-3, que é geneticamente semelhante ao STLV-3 (Vírus Linfotrópico de Células T de Simios), e outro caçador infectado com o HTLV-4, um vírus diferente de todos os outros HTLV ou STLV conhecidos. A infecção pelo HTLV-3 pode ser suspeitada a partir do resultado de um WB com perfil indeterminado, que não será identificado pelos atuais métodos comercialmente disponíveis para confirmação da infecção. Prioridades devem ser estabelecidas para identificar, no mundo, outros locais com ocorrência de registros dessa infecção, assim como possíveis associações patogênicas (CALATTINI et al., 2005).

Na literatura, até o momento, três tipos de retrovírus em primatas foram descritos e foi proposta a nomenclatura PTLV (Vírus Linfotrópico de Células T de Primatas) no sentido de incluir os vírus relacionados com hospedeiros humanos — HTLV — e não-humanos — STLV. Existe uma elevada homologia entre o HTLV-1 e cepas do STLV-1, o que demonstra que muitos dos subtipos do HTLV-1 originaram-se da transmissão entre espécies, ou seja, macacos e humanos. A semelhança genética observada nos retrovírus HTLV-1 e HTLV-2 são de aproximadamente 65%, o que justifica a elevada soro-reatividade cruzada, observada em soros de pacientes infectados por um dos dois tipos de HTLV-1 ou 2 (SODROSKI et al., 1984). A homologia de genoma entre o HTLV-1 e o STLV-1 pode ser maior que entre os retrovírus humanos HTLV-1 e HTLV-2; a origem de ambos foi independente, entretanto estão relacionados com o STLV-1 e o STLV-2 (GOUBAU et al., 1994; GOUBAU; VANDAMME; DESMYTER, 1996).

A descoberta sobre a diversidade do HTLV tem implicações no diagnóstico da infecção e na triagem da doação de sangue, especialmente em regiões onde os quatro tipos de HTLV foram identificados (WOLFE et al., 2005).

A Figura 1 mostra o relacionamento entre os retrovírus de primatas, segundo Wolfe et al (2005).

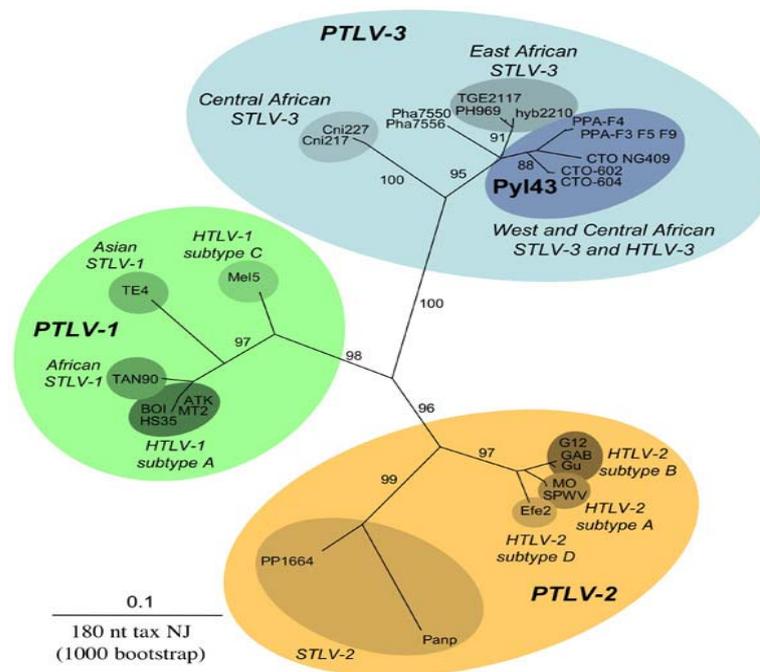


Figura 1 - Árvore filogenética mostrando o relacionamento entre os retrovírus descritos em primatas HTLV-1/STLV-1, HTLV-2/STLV-2 e o PTLV-3 (STLV-3 e HTLV-3).

Fonte: Wolfe *et al.*(2005)

2.1.1 Partícula viral: estrutura da partícula, ciclo de replicação viral

Os retrovírus HTLV constituem-se de partículas esféricas de aproximadamente 100 nanômetros de diâmetro, com capsídeo icosaédrico, que contém ribonucleoproteína na forma de nucleocapsídeo helicoidal. São circundados por um envoltório de glicoproteínas e lipídeos (Figura 2).

O capsídeo icosaédrico é composto de proteínas codificadas pelo gene gag e constitui o cerne da partícula viral. Abriga no seu interior duas subunidades idênticas de RNA de fita simples com sentido positivo, que formam complexos com a transcriptase reversa e o RNA transportador (RNAt).

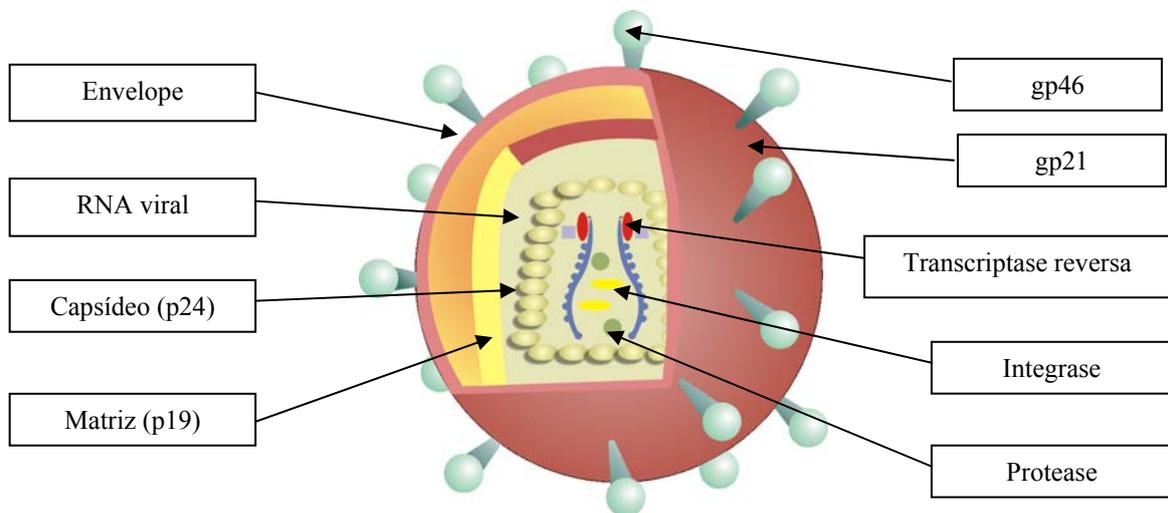


Figura 2 - Representação esquemática da partícula do HTLV-1/2.

Fonte: Bezerra *et al.* (1998b)

O genoma do vírus (Figura 3) possui aproximadamente nove mil pares de bases, sendo semelhante ao dos demais retrovírus com as regiões gag, pol e env, mas o seu genoma

codifica duas proteínas adicionais (tax e rex), importantes na regulação da expressão genética. A proteína do vírus denominada tax ativa, ainda, a expressão de genes celulares (SEGURADO et al., 2002; SEGURADO et al., 1997). O genoma proviral é constituído dos seguintes genes:

- **env**: codifica as proteínas externas do envelope (a precursora GP 61/68 e sua derivada gp46) e a proteína transmembrana (gp21).
- **pol**: codifica as enzimas transcriptase reversa (p99), Rnase, endonuclease e protease.
- **gag**: codifica as proteínas do core viral (a precursora p52 e suas derivadas p19 e p24).
- **tax**: codifica a proteína p40^{tax} transativadora do segmento LTR (*Long Terminal Repeat*) e de genes da célula eucariótica infectada.
- **rex**: codifica a proteína p27^{rex}, reguladora pós-transcricional da síntese de proteínas estruturais do vírus.
- **Segmento LTR**: presente nas extremidades do genoma proviral, contém as regiões reguladoras da transcrição viral.
- **Genes de função ainda pouco conhecida**: rof e tof.
- **Proteínas**: p12, p13, p30 e HBZ — proteínas acessórias.

O HTLV-1 é um deltaretrovírus complexo, e seu genoma codifica não somente genes essenciais, como o gag, o pol e o env viral, mas também as proteínas regulatórias específicas do HTLV-1, tax e rex, e diversas proteínas acessórias p12, p13, p30, além de uma proteína codificada bZIP-fator HTLV-1 (HBZ) (MATSUOKA; JEANG, 2007). A habilidade de ativar genes celulares, incluindo proto-oncogenes, é um mecanismo-chave que conduz à imortalização e à transformação de células infectadas por HTLV-1. As proteínas acessórias p12, p30, p13 e HBZ são codificadas na região pX entre o gen env e o 3'LTR e modulam a expressão de tax. A proteína p12 é recrutada para a sinapse imunológica e inibe a sinalização do receptor de célula T. A proteína p13 modifica a sobrevivência dos linfócitos e a apoptose. HBZ contribui para a persistência da infecção viral *in vivo*, mas não é requerida para a transformação das células *in vitro* (ARNOLD et al., 2006). O HBZ tem sido encontrado em

células de pacientes portadores da LLTA, sendo questionado o seu papel na transformação da proliferação de linfócitos T induzindo a progressão para a leucemia (FRANCHINI et al., 2005). A organização do genoma do HTLV está ilustrada na Figura 3.

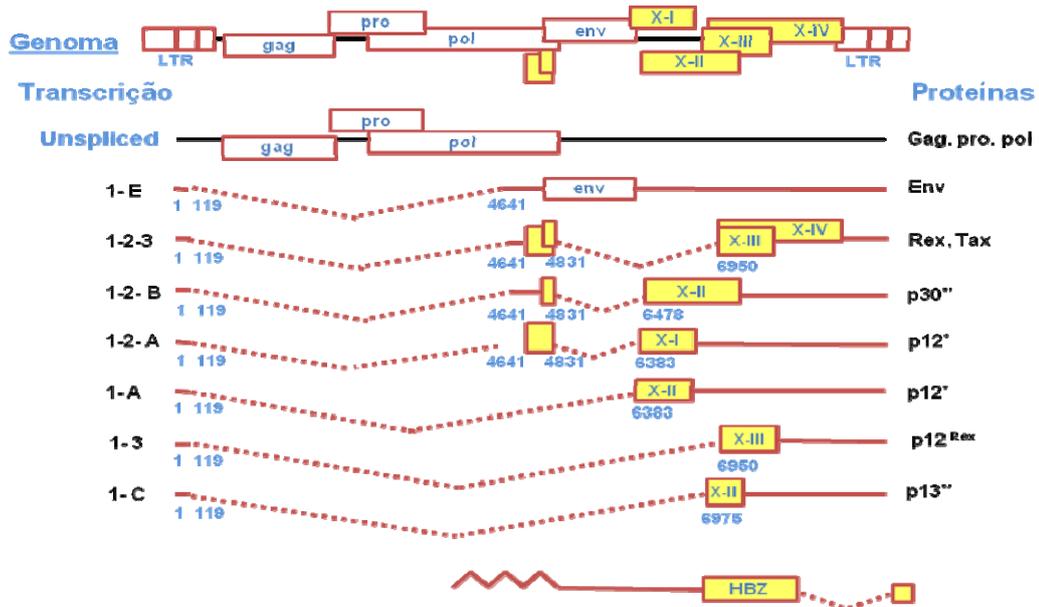


Figura 3 - Ilustração da organização do genoma HTLV-1.

Fonte: Franchini *et al.*(2005).

A maioria dos vírus dissemina-se liberando milhares das partículas minúsculas do vírus a partir de uma célula infectada, que se deslocam para outras células ou indivíduos pelo sangue ou por outros líquidos (sêmen, leite materno).

A infecção pelo HTLV-1 inicia-se quando as partículas virais invadem novas células-alvo, os linfócitos CD4+. A transmissão viral se dá célula a célula, com a interação entre as glicoproteínas de superfície gp46 e receptores específicos da célula ainda desconhecidos. Após a penetração, a transcriptase reversa, presente no capsídeo, inicia a síntese do DNA viral utilizando o RNA genômico (GALLO; POIESZ; RUSCETTI, 1981; IGAKURA et al., 2003). O DNA proviral, com sua dupla fita, migra para o núcleo, onde é integrado no genoma do hospedeiro pela ação da integrase viral, transportada para dentro da célula pelo vírus HTLV-1

(VARMUS, 1988). Após a integração do vírus, ocorre a replicação genômica, a transcrição dos genes virais, produzindo o RNA mensageiro (RNAm), capaz de codificar a síntese de reguladores da replicação viral, as proteínas tax e rex. Após acúmulo da proteína rex, há a formação do RNA mensageiro genômico, capaz de codificar as proteínas estruturais da matriz, do core e do envelope, propiciando a formação de novas partículas virais. Estas emergem da superfície celular por brotamento, carregando consigo parte da membrana celular bilipídica como constituinte do seu envelope (Figura 4).

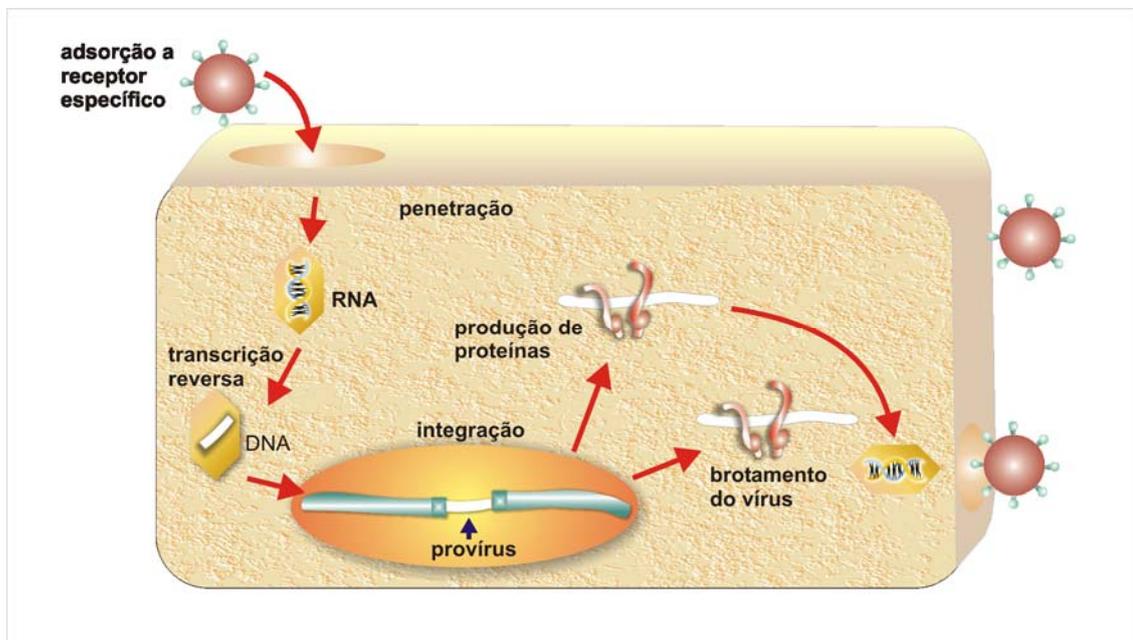


Figura 4 - Ciclo de replicação viral.

Fonte: Bezerra *et al.* (1998b)

Esta forma integrada do genoma viral é chamada de **provírus**. O organismo identifica essas partículas como estranhas e inicia a produção de anticorpos, que poderão ser detectados por testes sorológicos. O vírus HTLV-1 infecta os linfócitos T, em especial o CD4, e o HTLV-2 infecta predominantemente o linfócito CD8.

2.2 Origem

Uma hipótese sugere que há, aproximadamente, 12 mil anos um grupo de nômades cruzou o Estreito de Behring e provavelmente levou a infecção pelo retrovírus ao resto do mundo. Outras hipóteses sobre a entrada do vírus nas Américas sugerem que o HTLV-1 originou-se provavelmente na África, por transmissão inter-espécies, a partir de primatas não-humanos, sendo levado ao Novo Mundo (Caribe, Estados Unidos e América do Sul) pelos negros africanos, durante o período de tráfico de escravos no século XVI (GALLO; SLISKI; WONG-STAAAL, 1983; GESSAIN; GALLO; FRANCHINI, 1992; MAHIEUX; GESSAIN, 2008; POMBO-DE-OLIVEIRA et al., 1996).

Através de estudos do haplótipo da β^A globina, Alcântara et al (2003) observaram que, de 34 pacientes infectados pelo HTLV-1 em Salvador, Bahia, 29,4% foram caracterizados como pertencentes ao haplótipo CAR (Central African Republic); 45,6% como BEN (Benin); e 25%, como SEN (Senegal), conforme Alcântara *et al* (2003). Esses resultados corroboram a hipótese de múltiplas introduções pós-colombianas de cepas de HTLV-1 da África no Novo Mundo (SANTOS; LIMA, 2005).

É provável que o vírus linfotrópico de células T humanas tenha vindo para o Brasil por uma destas vias:

- 1) HTLV-1/2 já estava presente na população ameríndia nativa vinda da Ásia;
- 2) via tráfico de escravos africanos;
- 3) via imigração japonesa no início do século XX;
- 4) combinação das vias anteriores (ALCÂNTARA et al., 2006; ALCÂNTARA et al., 2003; POMBO-DE-OLIVEIRA et al., 1996; REGO et al., 2008; SANTOS; LIMA, 2005).

A Figura 5, publicada por Verdonck et al (VERDONCK et al., 2007), ilustra a origem e a hipótese da disseminação do retrovírus no mundo.

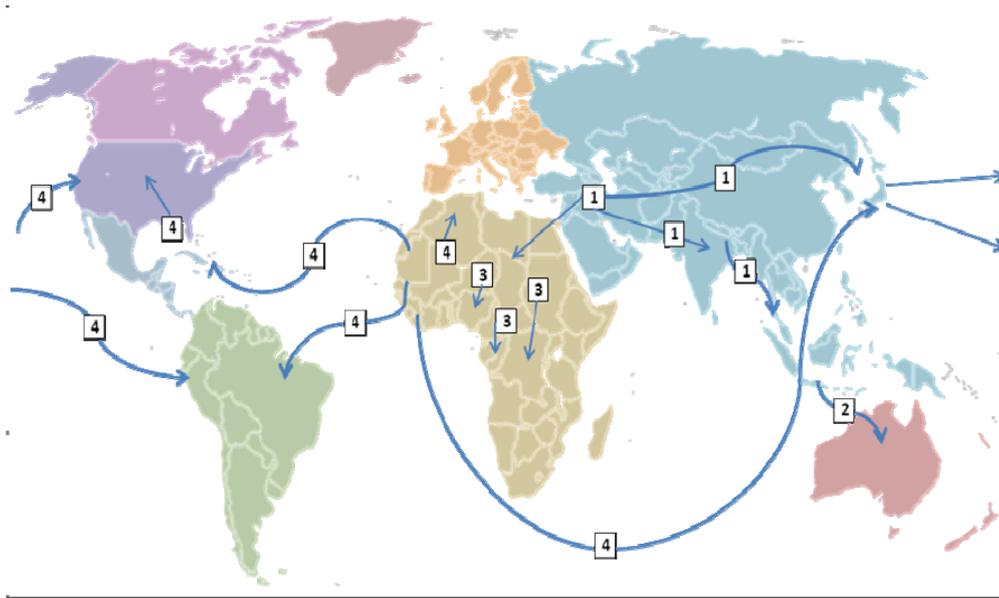


Figura 5 - Origem e hipótese de disseminação do vírus baseadas em dados filogenéticos e antropológicos.

Fonte: Adaptado da referência Van Dooren *et al.*, apud Verdonck *et al.* (2007)

Nota: O PTLV originou-se em primatas africanos e migrou para a Ásia, onde evoluiu para STLV-1. Essa linhagem de STLV-1 disseminou-se pela Índia, pelo Japão, pela Indonésia e voltou para a África (setas 1). Cruzou a barreira símio-humana entre os seres humanos na Indonésia e migrou para a Melanésia, tendo por resultado o subtipo de HTLV-1c (setas 2). Na África, o STLV-1 evoluiu através de diversas transmissões inter-espécies para HTLV-1a, HTLV-1b, HTLV-1 d, HTLV-1e e HTLV-1f (setas 3). Por causa do comércio escravo e do aumento da mobilidade, o HTLV-1a foi introduzido no Novo Mundo, no Japão, no Oriente Médio e na África norte (setas 4). Em alguns países, a infecção HTLV-1 é limitada a determinados grupos ou áreas da população.

2.3 Caracterização Filogenética

A caracterização filogenética dos retrovírus no Brasil tem importância por identificar, através das análises comparativas com outros isolados descritos mundialmente, a origem e o tipo de população atingida. As análises filogenéticas, baseadas no gene LTR, classificam o HTLV-1 em sete diferentes subtipos, como indicado no Quadro 1.

HTLV-1	1a	Cosmopolita	A – Transcontinental B – Japonês C – Oeste da África D – Norte da África E – Negros (Peru)
	1b	África Central	
	1c	Melanésia	
	1d	Camarões/Gabão	
	1e	Congo	
	1f	Gabão	
	1g	África Central	

Quadro 1 - Classificação dos subtipos de HTLV-1.

Fonte: Carneiro-Proietti *et al* (2006)

O HTLV-1a, também denominado cosmopolita, é endêmico em diferentes regiões geográficas na Europa, no sul da América do Norte e na América do Sul, incluindo o Brasil (MIURA *et al.*, 1994; MIURA *et al.*, 1997). Segurado (2002), em São Paulo, mostrou que o subtipo cosmopolita A foi o prevalente entre os indivíduos infectados independentemente do *status* clínico — 73,8% entre os assintomáticos e 89,3% entre os pacientes com doença neurológica associada ao HTLV-1. Estudo anterior comprovou, entre assintomáticos e portadores de PET/MAH, uma predominância do subtipo cosmopolita A (YAMASHITA *et al.*, 1999). O subtipo C é etnicamente associado a populações infectadas do oeste africano e do Caribe (MIURA *et al.*, 1994), podendo ser associado à população negra, e sua distribuição no Brasil deve estar associada ao tráfico de escravos para as colônias das Américas (SEGURADO *et al.*, 2002).

Estudo epidemiológico realizado no Estado da Bahia com 986 indivíduos, em dezessete municípios, apontou a soroprevalência de 3,85% a 1,23% em três municípios (REGO *et al.*, 2008). As análises filogenéticas revelaram que todas as amostras pertenciam ao subgrupo transcontinental, do subtipo cosmopolita A. Esses resultados reforçam a hipótese de que esse subgrupo foi introduzido no sul da África pela população Bantu, vinda da África Central há três mil anos e que, posteriormente, chegou ao Brasil durante o tráfico de escravos, entre os séculos XVI e XIX (ALCÂNTARA *et al.*, 2006; ALCÂNTARA *et al.*, 2003; REGO *et al.*, 2008).

O vírus HTLV-2 é endêmico entre as populações indígenas e subdivide-se em quatro subtipos: 2a, 2b, 2c e 2d. Os subtipos HTLV-2a e b foram identificados nos ameríndios do norte e do sul do continente. Eiraku (1996) descreveu o subtipo HTLV-2c baseado numa modificação em cepas de HTLV-2 na região LTR. A variante foi encontrada nas tribos brasileiras Kayapó, Kraho, Kaxuyama e Tiriyo, no norte do País (ISHAK et al., 2003; SHINDO et al., 2002).

No Rio Grande do Sul, foi identificada a presença do HTLV-2b (SANTOS; LIMA, 2005), sugerindo a possível influência de populações indígenas onde esse subtipo é prevalente, tais como os Toba e Mataco, que estão sediados na região norte da Argentina (BIGLIONE et al., 1999). Vandamme et al (1994) isolaram uma cepa de um novo subtipo HTLV-2d de um pigmeu que habita no Congo.

O Quadro 2 mostra a distribuição do HTLV-1 e HTLV-2 e suas variantes na população brasileira.

Estado	HTLV-1 Indígena	HTLV-1 Urbana	HTLV-2 Indígena	HTLV-2 Urbana
Pará	Não encontrado	1aA	2c	2c
Bahia	Não encontrado	1aA	Não encontrado	2c
São Paulo	Não encontrado	1aA	Não encontrado	2c
Rio de Janeiro	Não encontrado	1aA	Não encontrado	2c
Rio Grande do Sul	Não encontrado	1aA	Não encontrado	2b
Minas Gerais	ND	ND	Não encontrado	2c

Quadro 2 - Distribuição dos subtipos genéticos em populações brasileiras em diversas regiões.

Fonte: Carneiro-Proietti (2006).

Nota: ND: Não determinado

Os dados publicados no Brasil são relevantes por possibilitarem o mapeamento das áreas de maior prevalência para os retrovírus HTLV-1 e HTLV-2, baseado na origem das populações, informações importantes para o planejamento de ações de saúde pública.

3 ASPECTOS DEMOGRÁFICOS, SOCIOECONÔMICOS E DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA DO HTLV

Os estudos sobre a incidência de doenças em consequência da ação do retrovírus nos infectados no Brasil ainda são escassos. A patogênese de algumas alterações confirmadamente ligadas ao HTLV-1 ainda não está muito bem compreendida. Alguns trabalhos demonstram que a prevalência aumenta com a idade, sendo a soropositividade maior no sexo feminino (HESRAN et al., 1994; MANNS; BLATTNER, 1991; MANNS; HISADA; GRENADE, 1999; MURPHY et al., 1991; PROIETTI et al., 2005).

O mesmo achado tem sido relatado para o HTLV-2. A prevalência em crianças é baixa, havendo uma inclinação ascendente em relação a idades crescentes. Trabalhos brasileiros, dentre eles um na cidade de Salvador-BA, em 2003, confirmaram essa evidência. Em uma amostra de 1.386 indivíduos com 1,76% de soroprevalência para HTLV-1, os resultados indicaram predominância em mulheres, com 2% (n = 803), em comparação a 1,2% (n = 583) em homens. A associação entre infecção e idade mais avançada foi mais evidente no sexo masculino do que no feminino, como observado nos gráficos da Figura 6 (DOURADO et al., 2003).

O aumento da soropositividade em relação à idade pode ser explicado em função de: a) exposição precoce seria acompanhada de *status* soronegativo, porém essa infecção latente poderia sofrer reativação ao longo da vida; b) aumento progressivo no título de anticorpos em pessoas infectadas; c) efeito coorte, em que grupos mais velhos refletem a prevalência mais alta da infecção que adquiriram no passado.

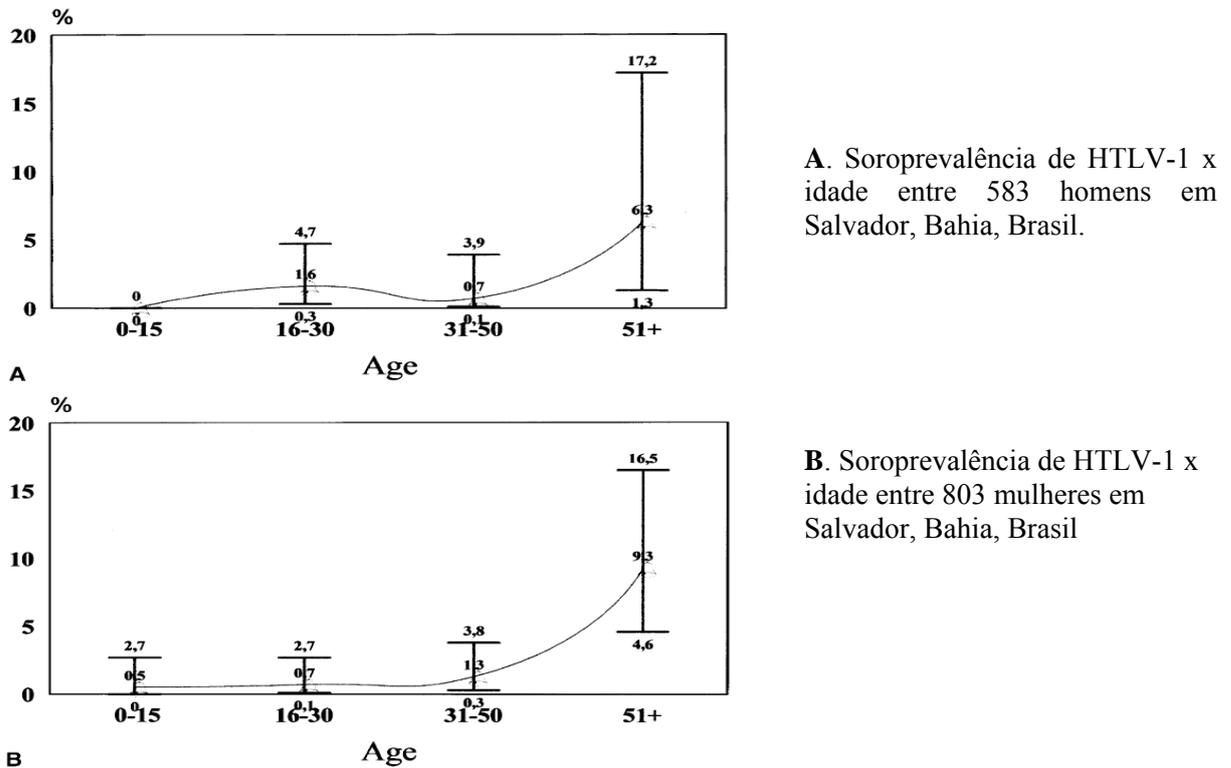


Figura 6 - Soroprevalência de HTLV-1.

Fonte: Dourado *et al.* (2003)

A transmissão sexual é mais efetiva do homem para a mulher. Estudos conduzidos no Japão indicam que a probabilidade de transmissão do homem para a mulher é de 60,8%, contra 0,4% de transmissão da mulher para o homem, após dez anos de relacionamento sexual (KAJIYAMA *et al.*, 1986). Uma possível explicação para a diferença de taxas entre os sexos é a maior eficácia da transmissão sexual homem–mulher do que o inverso. Estudo no Japão indicou que o risco da transmissão do HTLV-1 pareceu ser maior quando a mulher se encontrava em período pós-menopausa e era mais velha. Essa observação sugere que os fatores hormonais possam desempenhar um papel na susceptibilidade a infecções em mulheres (KAPLAN *et al.*, 1996; MURPHY *et al.*, 1997).

Quanto às condições socioeconômicas dos pacientes, observadas a partir das variáveis nível de renda e escolaridade, estudos indicaram uma forte associação entre o baixo nível de renda e de escolaridade e a infecção pelo HTLV-1/2 (DOURADO *et al.*, 2003; MOXOTO *et al.*, 2007; MURPHY *et al.*, 2004).

A Figura 7 mostra a distribuição mundial da infecção pelo HTLV-1. As áreas de maior prevalência entre 1% e 5% são a América do Sul, a África Central, o sul da Ásia e o sul do Japão, sendo esta última a primeira região identificada como endêmica para o HTLV, com taxas de prevalência que variam de 0% a 37%, e principalmente nas áreas localizadas no sudoeste do país (PROIETTI et al., 2005).

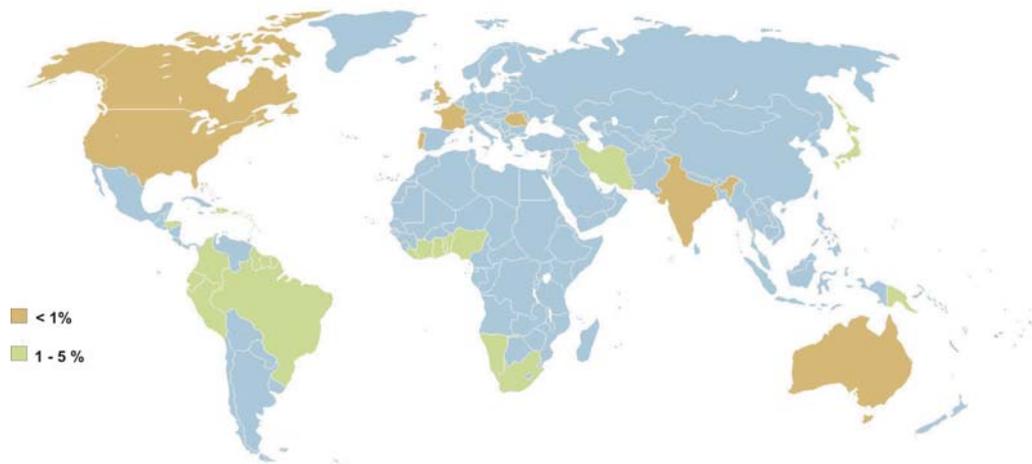


Figura 7: Os países endêmicos para o HTLV-1.

Nota: Os países endêmicos para o HTLV-1, definido como uma prevalência entre 1% e 5% em algumas populações, são mostrados no mapa em verde. Os países com relatos de prevalência baixa (menos de 1% em alguns grupos), devido principalmente à imigração das áreas endêmicas, são mostrados na cor marrom-claro. Deve-se notar que as áreas endêmicas de HTLV-1 não correspondem exatamente aos limites do país mostrados no mapa — por exemplo, Brasil, Japão e Irã, onde o HTLV-1 é limitado aos residentes de determinadas áreas de cada país.

Fonte: Proietti *et al.* (2005).

Legenda: Áreas em marrom indicam países com prevalência menor que 1% e, em verde, as de prevalência de 1% a 5%.

O HTLV-2 parece acometer com maior frequência grupos populacionais distintos e aparentemente não relacionados entre si, habitando diversas regiões geográficas. De um lado, as populações nativas de indígenas das Américas do Norte, Central e do Sul, pigmeus da África Central e mongóis na Ásia e, de outro, os usuários de drogas injetáveis nos Estados Unidos, em países europeus e em países asiáticos, como o Vietnã (ISHAK et al., 1995; ISHAK et al., 2003; KALYANARAMAN; SARNGADHARAN; ROBERT-GURROFF,

1982; MALONEY et al., 1992). A distribuição do HTLV-2 no mundo é demonstrada na Figura 8. A distribuição geográfica dos HTLV-3 e HTLV-4 está indicada na Figura 9.

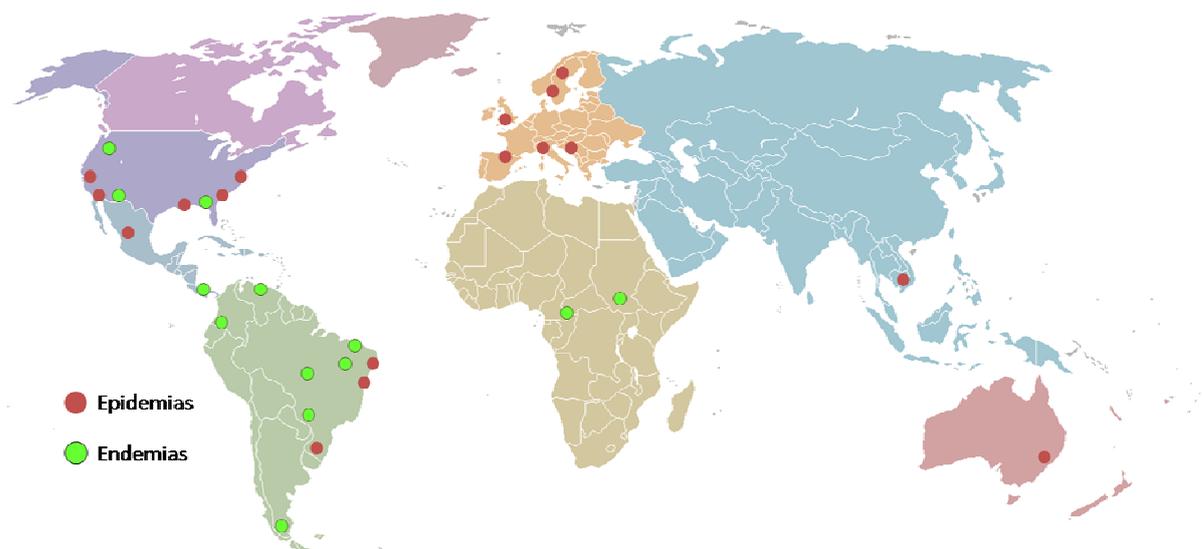


Figura 8 - Distribuição do HTLV-2 no mundo.

Legenda: Os círculos pequenos verdes demonstram áreas endêmicas; e os vermelhos, áreas epidêmicas.

Fonte: desenho do autor.

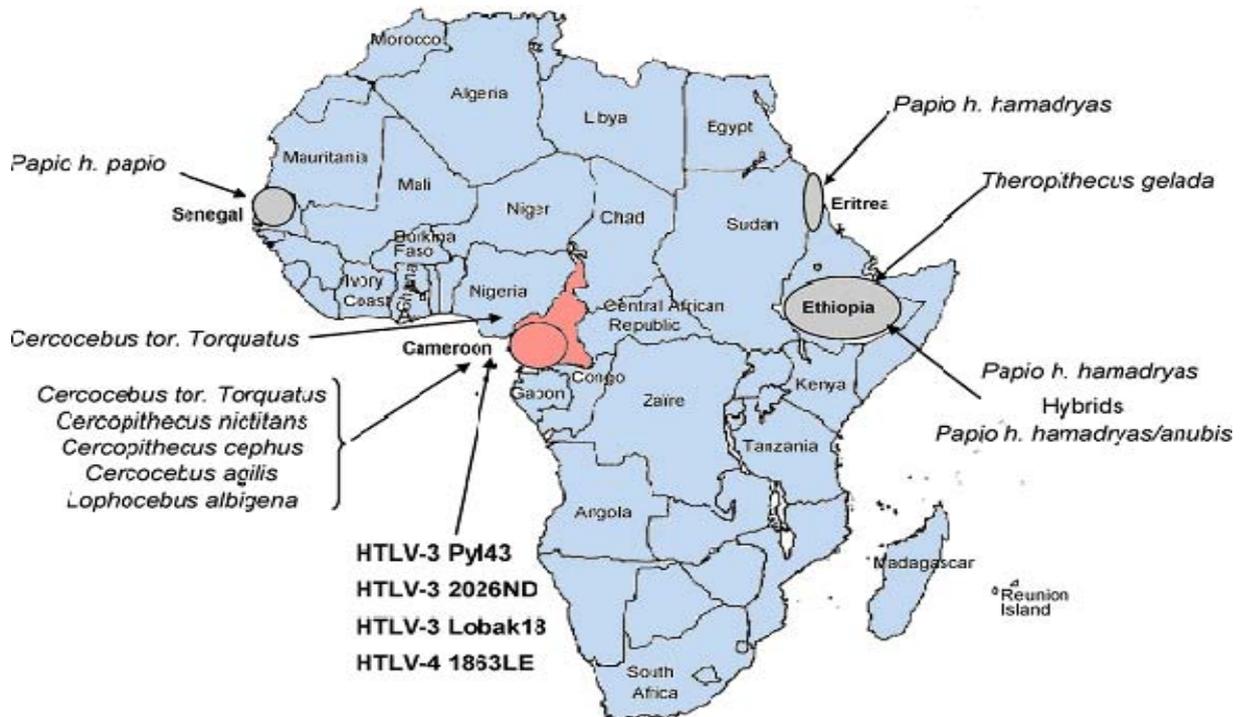


Figura 9 - Distribuição geográfica dos vírus HTLV-3, HTLV-3 e HTLV-4 no continente africano. Fonte: Mahieux; Gessain (2008).

3.1 HTLV-1/2 no Brasil

No Brasil, o HTLV-1 foi primeiramente descrito por Kitagawa et al (1986) em uma comunidade japonesa residente em Campo Grande, em Mato Grosso do Sul, com soroprevalência de 13%, sendo a maioria dos indivíduos oriunda de Okinawa, sul do Japão.

A triagem sorológica obrigatória em todo sangue doado no Brasil foi iniciada em 1993, em observância à Portaria nº 1.376 do Ministério da Saúde (BRASIL, 1993). Estudos sobre a prevalência do HTLV-1 em doadores de sangue provenientes das diferentes regiões geográficas brasileiras demonstraram que a frequência dessa infecção é variável, sendo 0,08% no sul do País (Florianópolis) e 1,35% em Salvador (GALVÃO-CASTRO et al., 1997). As soroprevalências estudadas no Brasil de 1989 a 1996 documentaram ser a região Nordeste do País a mais prevalente para a infecção (CARNEIRO-PROIETTI; CATALAN-SOARES; PROIETTI, 2002). Estudos mais recentes demonstraram as taxas de soroprevalência de doação de sangue no Brasil expressas em infectado/mil (Figura 10) e identificaram as maiores taxas de detecção do anticorpo para o HTLV-1/2 no Maranhão, na Bahia, no Pará, seguida por

Tabela 1 - Estudos de soroprevalência do HTLV-1/2 no Brasil, 1986–1999.

Grupo estudado (local do estudo)	N	HTLV-1/2 (%)	Fonte
Imigrantes japoneses	147	10 (6,8)	Kitagawa <i>et al.</i> 1986
De Okinawa	96	10 (10,4)	
De outras partes	51	0 (0,0)	
Doadores de sangue (RJ)	2.138	9 (0,4)	Lee <i>et al.</i> 1989
Pacientes em risco para retrovíruses Hemofílicos (RJ, SP e MG)	548	20 (3,6)	Cortes <i>et al.</i> 1989
Pacientes com doenças malignas (RJ)	ND	(13,0)	
Pacientes com doenças malignas (RJ)	215	8 (3,7)	Andrade-Serpa <i>et al.</i> 1989
Índios	137	43 (31,5)	Nakauchi <i>et al.</i> 1990
Pacientes com câncer (Belém, PA)	43	10 (23,3)	
Pacientes com distúrbios neurológicos (SP)	150	46 (30,7)	Franca <i>et al.</i> 1990
Grupo estudado (local do estudo)	N	HTLV-1/2 (%)	Fonte
Pacientes com ATL (RJ)	14	11 (78,6)	Pombo de Oliveira <i>et al.</i> 1990
Pacientes com mielopatia não-traumática, não-tumoral (Salvador, BA)	43	9 (20,9)	Meireles <i>et al.</i> 1992
Índios de treze tribos (AM, PA, MT)	624	109 (17,5)	Maloney <i>et al.</i> 1992
Doadores de sangue (SP)	17.063	30 (0,2)	Ferreira Jr. <i>et al.</i> 1994
Gestantes (Belo Horizonte, MG)	1.500	17 (1,1)	Andrade C. <i>et al.</i> 1995
Pacientes com mielopatia de etiologia desconhecida (BA)	62	17 (27,4)	Andrade-Filho <i>et al.</i> 1996
Doadores de sangue			
Manaus	1.200	1 (0,08)	Galvão-Castro B. <i>et al.</i> 1997
Recife	1.200	4 (0,33)	
Salvador	1.040	14 (1,35)	
Rio de Janeiro	1.200	4 (0,33)	
Florianópolis	1.200	1 (0,08)	
Pacientes com doença linfoproliferativa	152	44 (28,9)	Farias de Carvalho <i>et al.</i> 1997
Doadores de sangue	ND	(0,4)	
	ND	(0,1)*	
Politransfundidos	351	36 (10,3)	
Familiares de infectados pelo HTLV-1/2	109	30 (27,5)	
Índios Kaiapós (filhos de mães positivas p/ HTLV-2)	141	59 (41,8)*	Novoa P. <i>et al.</i> 1997
Doadores	ND	(0,5 a 1,8)	Pombo de Oliveira <i>et al.</i> 1997
Politransfundidos	ND	(9,0 a 12,0)	
Co-infectados com HIV (locais variados)	ND	(6,3)	
Usuários de drogas endovenosas (Salvador, BA)	217	55 (25,3) 21 (9,7)*	Dourado I. <i>et al.</i> 1997
Doadores de sangue (Natal, RN)	47.078	28 (0,1)	Cavalcanti Jr. <i>et al.</i> 1997
Doadores de sangue (Belo Horizonte, MG)	95.823	58 (0,1)	Fundação Hemominas, 1998
Hemofílicos (Belo Horizonte, MG)	226	11 (4,9)	Serviço de estatística
Pacientes com:			Carneiro Proietti <i>et al.</i> 1998
Lúpus eritematoso sistêmico	33	0 (0,0)	Lorenzetti L. S. <i>et al.</i> ; 1999
Artrite reumatóide (Porto Alegre, RS)	69	4 (5,8)	
Gestantes (Salvador, BA)	6.754	53 (0,8)	Bittencourt A. L. <i>et al.</i> 1999
Pacientes com:			
Doença neurológica crônica	322	67 (20,8)	Gomes I. <i>et al.</i> 1999
Mielopatia crônica	104	52 (50,0)	
* = HTLV-2; ND = informação não disponível			

Fonte: CARNEIRO-PROIETTI *et al.* (2006)

No Recife, Loureiro *et al* (1995a) realizaram um estudo de soroprevalência entre 1.000 gestantes, sendo 5/1.000 confirmadamente positivas por dois diferentes métodos Elisa e WB, resultando soroprevalência de 0,5%, e 11 amostras indeterminadas (1,1%). Em Mato Grosso do Sul, no período de 2002 a 2005, foram testadas, para anticorpo anti-HTLV-1/2, 116.689 gestantes, com prevalência de 0,13% (153/116.689), confirmada por WB e PCR. Com relação ao tipo do vírus: 86,9% (133/153) foram HTLV-1; 11,1% (17/153), HTLV-2; e 0,65% (1/153) apresentaram HTLV-1 e 2. Neste estudo, 1,3% (2/153) não foram identificadas; o subtipo do vírus (DAL FABBRO *et al.*, 2008).

Já havia sido constatado na Inglaterra que a soroprevalência, quando aferida entre gestantes, foi seis vezes mais elevada que em doadores de sangue (TAYLOR *et al.*, 2005).

Na Tabela 2, estão indicados alguns estudos realizados em gestantes com as respectivas soroprevalências.

Tabela 2 - Estudos de soroprevalência em gestantes no Brasil, 1990–2008.

Região	N	HTLV (%)	Fonte
Recife, Pernambuco	1.000	5 (0,5%)	Loureiro <i>et al</i> (1995a)
Cruz das Almas, Bahia	408	4 (0,98%)	Magalhães <i>et al</i> (2007)
Paraíba	1.033	2 (0,48%)	Pimenta <i>et al</i> (2006)
Mato Grosso do Sul	116.689	153 (0,13%)	Dal Fabbro <i>et al</i> (2008)
Brasil	19.300	54 (0,28%)	Estudo Sentinela, Ministério da Saúde
Salvador, Bahia	6.754	53 (0,78%) – HTLV-1 2 (0,03%) – HTLV-2 18 – indeterminada	Bittencourt <i>et al</i> (1999)
Botucatu, São Paulo	913	2 (0,2%)	Olbrich <i>et al</i> (2004)

Embora não tenha sido publicado até o presente um estudo epidemiológico multicêntrico, com metodologia adequada para estimar a prevalência na população total do País, Carneiro-Proietti *et al* (2002) tomaram como base os dados existentes de prevalência e chegaram a uma estimativa que indica a existência de 2,5 milhões de pessoas infectadas pelo HTLV no Brasil.

Outra forma de avaliar a estimativa do número de indivíduos infectados no País e o cálculo do risco de adoecimento dos infectados pode ser demonstrada através de um exercício utilizando os dados quantitativos de soroprevalência publicados nas populações de doadores de sangue por Catalan *et al* (2005). Existe um viés nesse cálculo, levando em consideração que o doador de sangue é um indivíduo mais saudável do que a população em geral, o que pressupõe uma possibilidade de um valor subestimado.

Na Tabela 3, a coluna 2 indica a população recenseada e estimada, de acordo com dados do IBGE de 2007 (IBGE, 2007); a coluna 3 indica a soroprevalência estimada por estado publicada por Catalan *et al* (2005). O risco estimado de adoecimento, ou seja, de desenvolver alguma das conseqüências neoplásicas ou inflamatórias, decorrentes da infecção pelo vírus, varia de 1% a 5% (MURPHY *et al.*, 1991). Considerando que a maior estimativa para desenvolvimento de doença seja 5% e aplicando à coluna 6 (doentes em potencial), pode-se estimar que o número de pessoas provavelmente com doenças associadas ao HTLV-1 — que demandarão a assistência contínua dos profissionais da saúde e de instituição de saúde no Brasil — será cerca de 44.387 em todo o País.

Em Pernambuco, através dessa demonstração, a estimativa do número de infectados poderá ser de 63.649 indivíduos; com o risco de adoecimento de 5%, seriam 3.182 pacientes; sendo que os dois casos poderão demandar desde cuidados mais básicos até mais complexos da rede de assistência à saúde.

Tabela 3 - Exercício da provável estimativa de pacientes infectados e pacientes com potencial de desenvolvimento de doença em todos os estados do Brasil.

UF	População recenseada e estimada ¹	Soroprevalência ² (%)	Infectados em potencial	Risco de adoecimento (%)	Doentes potenciais
PR	10.284.503	0,24	24.683	5	1.234
SC	5.866.252	0,04	2.347	5	117
RS	10.582.840	0,17	17.991	5	900
Sul	26.733.595		45.020		2.251
AL	3.037.103	0,56	17.008	5	850
BA	14.080.654	0,94	132.358	5	6.618
CE	8.185.286	0,58	47.475	5	2.374
MA	6.118.995	1	61.190	5	3.059
PB	3.641.395	0,36	13.109	5	655
PE	8.485.386	0,75	63.640	5	3.182
PI	3.032.421	0,21	6.368	5	318
RN	3.013.740	0,26	7.836	5	392
SE	1.939.426	0,30	5.818	5	291
Nordeste	51.534.406		354.802		17.740
MS	2.265.274	0,21	4.757	5	238
MT	2.854.642	0,29	8.278	5	414
GO	5.647.035	0,66	37.270	5	1.864
DF	2.455.903	0,34	8.350	5	418
Centro-Oeste	13.222.854		58.656		2.933
RO	1.453.756	0,10	1.454	5	73
AC	655.385	0,52	3.408	5	170
AM	3.221.939	0,53	17.076	5	854
RR	395.725	0,32	1.266	5	63
PA	7.065.573	0,91	64.297	5	3.215
AP	587.311	0,71	4.170	5	208
TO	1.243.627	0,41	5.099	5	255
Norte	14.623.316		96.770		4.838
MG	19.273.506	0,66	127.205	5	6.360
ES	3.351.669	0,16	5.363	5	268
RJ	15.420.375	0,47	72.476	5	3.624
SP	39.827.570	0,32	127.448	5	6.372
Sudeste	77.873.120		332.492		16.625
Total	183.987.291		887.740		44.387

Fonte: (1) IBGE, Contagem da População (IBGE, 2007); (2) Dados de prevalência entre gestantes, do Estudo Sentinela, do Ministério da Saúde, em 2005. Catalan-Soares; Carneiro-Proietti; Proietti (2005).

Sendo a amamentação uma importante via de transmissão do vírus, o diagnóstico precoce da infecção em gestantes pode evitar o contágio da criança, aplicando-se medidas

como a suspensão do aleitamento materno. Segundo dados do Ministério da Saúde, o número de gestantes/ano é cerca de três milhões, e a soroprevalência em gestantes, encontrada no Estudo Sentinela, do Ministério da Saúde, de 2005, é 0,28%. Com base nesses números, pode-se estimar o quantitativo de gestantes infectadas/ano em cerca de 8.499 em todo o País. Nesse estudo, foram testadas amostras de 19.300 gestantes: 54/19.300 (0,28%) foram positivas, das quais 40/54 (0,21%) apresentaram HTLV-1; 3/54 (0,02%), HTLV-1 e 2; 9/54 (0,05%), HTLV-2; e 2/54 (0,01%), não tipificado.

Os estados de Minas Gerais e Mato Grosso do Sul tiveram iniciativas de alta relevância em Saúde Pública, no sentido de conter a disseminação da infecção nas suas populações, promulgando lei e instituindo programas que garantem a identificação e assistência aos infectados. Em 2003, com base no *Programa de Proteção à Gestante do Estado do Mato Grosso do Sul* (PPG-MS), instituído em novembro de 2002, a Coordenação Estadual de Vigilância Epidemiológica determinou, entre outras prioridades, a notificação de todo caso de gestante infectada pelo HTLV, assim como o fornecimento de fórmula infantil de leite com orientação de suspensão do aleitamento materno, eliminando, dessa forma, a maior via de transmissão desse vírus para as crianças (DAL FABRO et al., 2008; FIGUEIRÓ-FILHO et al., 2005). No Estado de Minas Gerais, desde janeiro de 2008, vigora uma lei que torna obrigatória a realização de testes sorológicos para o diagnóstico da infecção pelo HTLV-1/2 e o tratamento dos casos identificados, estendendo a oferta do teste para todas as gestantes (MINAS GERAIS, 2008). Essas ações deveriam ser estendidas ao restante do território nacional, especialmente naquelas regiões onde existem populações sabidamente de maior risco para essa infecção.

3.1.1 HTLV-1/2 em Pernambuco

No Estado de Pernambuco, verifica-se uma maior probabilidade de se encontrar pessoas infectadas pelo HTLV-1, devido ao tráfico de escravos vindos da África, em séculos passados. O retrovírus foi pela primeira vez identificado em 1990, a partir de um caso da LLTA em uma paciente jovem portadora do vírus HTLV-1, proveniente de Goiana, cidade que dista 60 Km do Recife, (FLORÊNCIO et al., 1990). O estudo da etiologia revelou que sua genitora, 65 anos, era portadora da infecção pelo HTLV-1 e a paciente havia sido

amamentada por três anos, via de aquisição da infecção, já que seu marido era negativo para o HTLV-1. Loureiro *et al* (1994a), em estudos de soroprevalência entre doadores de sangue, mostraram 0,8% de presença de anticorpos para o HTLV-1/2, e, naqueles que faziam uso do sangue, uma variação entre 16,6% em hemofílicos, 11,2% em portadores de anemias hereditárias e até 7,4% entre portadores de leucemia mielóide aguda. Os resultados desses estudos mostraram uma alta soroprevalência entre doadores de sangue e politransfundidos. A Figura 11A mostra a distribuição espacial da presença destes vírus no estado, representada pelo pontos vermelhos e a 11 B mostra que a maior intensidade dos soropositivos está na região metropolitana, reduzindo a intensidade nas outras regiões do Estado.

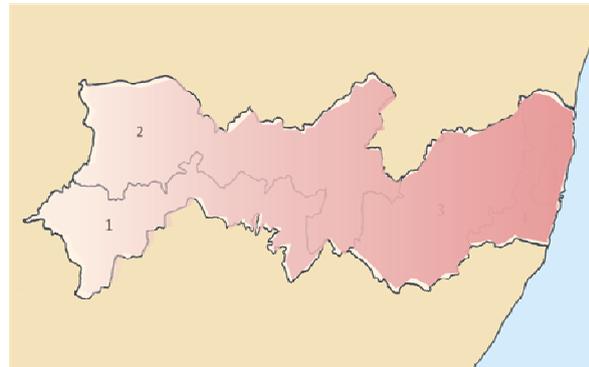
**11. A****11. B**

Figura 11 - A: Presença do HTLV-1/2 em Pernambuco. B: Representação da presença do HTLV-1/2 em todo o território de Pernambuco.

A Tabela 4 mostra alguns estudos de soroprevalência na Região Metropolitana do Recife.

Tabela 4 - Estudos de soroprevalência no período de 1994-1998 na Região Metropolitana do Recife.

Grupo Região Metrpolitana do Recife	N	HTLV	Fonte
Doadores de sangue	700	6 (0,8%)	
Hemofílicos	54	9 (16,6%)	
Linfoproliferativas	84	7 (8,7%)	
Anemias hereditárias	62	7 (11,2%)	
LMA	27	2 (7,4%)	Loureiro et al (1994a)
PTI	35	2 (2,8%)	
Linfoma não-Hodgkin	17	2 (11,7%)	
Aplasia medular	13	2 (16,6%)	
LMC	18	2 (16,6%)	
Doadores de sangue	5939	0,3%	
Politransfundidos	54	18,5%	
Hemodiálise	112	6,6%	Bezerra et al (1996)
Doença hematológica	69	11,7%	
Pacientes ambulatoriais	215	4,2%	
Pacientes com DST	63	4,7%	
Co-infectados HIV/HTLV Recife	462	8 (1,73%)	Bezerra et al (1998a)
Pacientes com anemia falciforme	155	12 (8%)	Torres et al (1998)

Os trabalhos descritos na Tabela 4 demonstram o impacto da presença do retrovírus em uma população, com soroprevalência de cerca de 0,8% na transmissão via a transfusão sanguínea em grupo de pacientes que necessitam usar hemoterápicos como tratamento da patologia de base. Torres *et al* (1996) mostrou 8% de soropositividade entre os pacientes portadores de anemia falciforme, doença que depende de transfusões de concentrado de hemácias com frequência. Bezerra *et al* (1998) mostrou em pacientes politransfundidos a soroprevalência de 18,5% e com doença hematológica, dependente de hemoterápicos muitas vezes, a soroprevalência de 11,7%. Dentre os pacientes portadores de DSTs e coinfeção HIV-HTLV, a soroprevalência foi mostrada ser de 4,7% e 1,73% respectivamente, ou seja um índice de transmissão menor que através da transfusão sanguínea.

4 MECANISMOS DE TRANSMISSÃO DA INFECÇÃO PELO HTLV-1 E PELO HTLV-2

Estudos dos fatores de risco envolvidos com a disseminação da infecção por HTLV-1 indicam que esse retrovírus tem fundamentalmente três vias de transmissão: 1) vertical, que se dá de mãe para filho, por amamentação ou no momento do parto (HINO et al., 1985); 2) horizontal, que ocorre pela atividade sexual (TAJIMA et al., 1986); 3) parenteral, que é causada pela transfusão de sangue e seus produtos contaminados (OKOCHI; SATO; HINUMA, 1984; RIOS et al., 1994). O aleitamento materno é a principal via de transmissão do HTLV-1 em áreas endêmicas e o principal fator de risco para os pacientes com LLTA, enquanto a contaminação por via intra-uterina através do cordão umbilical ou durante o trabalho de parto representa menos de 5% dos dados dos estudos de transmissão de HTLV-1 (HINO et al., 1994).

Os altos níveis de linfócitos infectados pelo HTLV-1 e a expressão da proteína denominada tax são marcadores importantes na avaliação da transmissão materna. A proteína tax, que ativa o processo de transcrição do LTR viral, exerce papel importante na replicação do vírus e na transformação dos linfócitos T CD4+. Dessa forma, a tax ativa a expressão do HTLV-1 nos linfócitos do leite materno, propiciando a transmissão mãe-filho (HINO et al., 1994).

Um estudo prospectivo realizado no Japão, com acompanhamento periódico de 103 crianças filhas de mulheres infectadas, randomizadas em dois grupos conforme tipo de aleitamento, demonstrou que o número de crianças HTLV-1 positivas após dezoito meses foi significativamente maior entre aquelas amamentadas exclusivamente por leite materno do que entre as crianças com aleitamento artificial, que foram completamente negativas no período desse estudo (HINO et al., 1985). O fator mais importante para a soroconversão em crianças nascidas de mães portadoras é a duração do aleitamento. Esses dados foram confirmados em outro estudo realizado por Blattner et al (1990) em uma coorte de mulheres grávidas da Jamaica.

No Recife, Arruda *et al* (2004) demonstraram não ter havido transmissão perinatal em dois recém-nascidos, com sorologia negativa e estudo de DNA do vírus HTLV-1/2 negativo, tendo as mães sido recomendadas a não amamentarem. Na Bahia, um estudo com 41 crianças de mães soropositivas em variadas idades (de 3 a 39 meses) submetidas ao teste da reação em cadeia da polimerase (PCR), para os genes pol e tax, revelou 81,5% das crianças nascidas de parto cesariano, e nenhuma infecção foi detectada (BITTENCOURT *et al.*, 2002). Esses estudos referendam a necessidade de identificação das gestantes soropositivas para o HTLV-1/2 no período pré-natal. A prevenção da disseminação do vírus pode se dar através da suspensão do aleitamento materno para as gestantes soropositivas (FIGUEIRÓ-FILHO *et al.*, 2005; HINO *et al.*, 1994; TAYLOR *et al.*, 2005).

5 DIAGNÓSTICO SOROLÓGICO DO HTLV-1 E ESTUDOS MOLECULARES, PCR QUALITATIVA E CARGA PROVIRAL

A resposta imune a determinantes antigênicos encontrados nas proteínas do HTLV pode ser mensurada por diversos sistemas para detecção de anticorpos anti-HTLV, incluindo: Elisa, aglutinação de partículas de gelatina, imunofluorescência indireta, peptídeos sintéticos, radioimunoprecipitação e WB. O diagnóstico da infecção pelo HTLV-1 e pelo HTLV-2 baseia-se na detecção de anticorpos específicos no sangue dos indivíduos e deverá ser realizado em duas etapas: a primeira, de triagem, permite identificar as amostras reagentes, indeterminadas e não reagentes. As amostras reagentes ou indeterminadas devem ser submetidas a um ou mais testes confirmatórios. Em 1998, o Ministério da Saúde recomendou dois algoritmos para serem adotados em serviços de saúde pública (BEZERRA et al., 1998b).

O Elisa é um teste de triagem que geralmente utiliza lisado de células infectadas com HTLV-1 purificado, podendo ser acrescido de proteínas recombinantes da região do envelope, o que aumenta a sensibilidade do teste. Se um resultado é positivo no teste inicial, este é repetido, e as amostras com resultados repetidamente reativos são submetidas aos testes confirmatórios, como demonstrado nas Figuras 12, 13, 14 (CARNEIRO-PROIETTI, 2006; LOUREIRO et al., 2004). Como existe uma elevada sororreatividade entre o HTLV-1 e o HTLV-2, os diagnósticos sorológicos, embora indiquem a infecção, não permitem identificar o subtipo envolvido, tendo que se utilizar de outras técnicas sorológicas, tais como o WB com peptídeos recombinantes (SABINO et al., 1999). Três diferentes algoritmos podem ser propostos para a seqüência confirmatória de um soropositivo (CARNEIRO-PROIETTI, 2006). A concepção de vários algoritmos já atesta a dificuldade de definição diagnóstica envolvida na infecção pelo HTLV-1/2. As diferenças fundamentais estão descritas nas figuras dos três algoritmos.

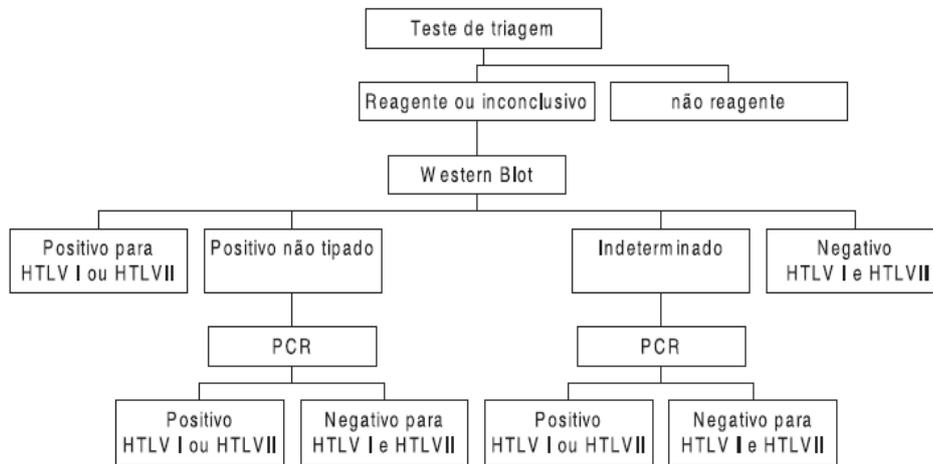


Figura 12 - Algoritmo para o diagnóstico laboratorial do HTLV-1/2 usando um teste de triagem, WB e PCR.

Fonte: Carneiro-Proietti (2006).

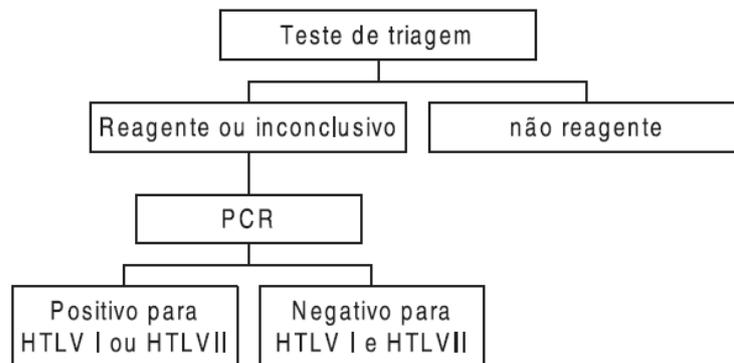


Figura 13 - Algoritmo para o diagnóstico laboratorial do HTLV-1/2 usando um teste de triagem e confirmação direta por PCR.

Fonte: Carneiro-Proietti (2006).

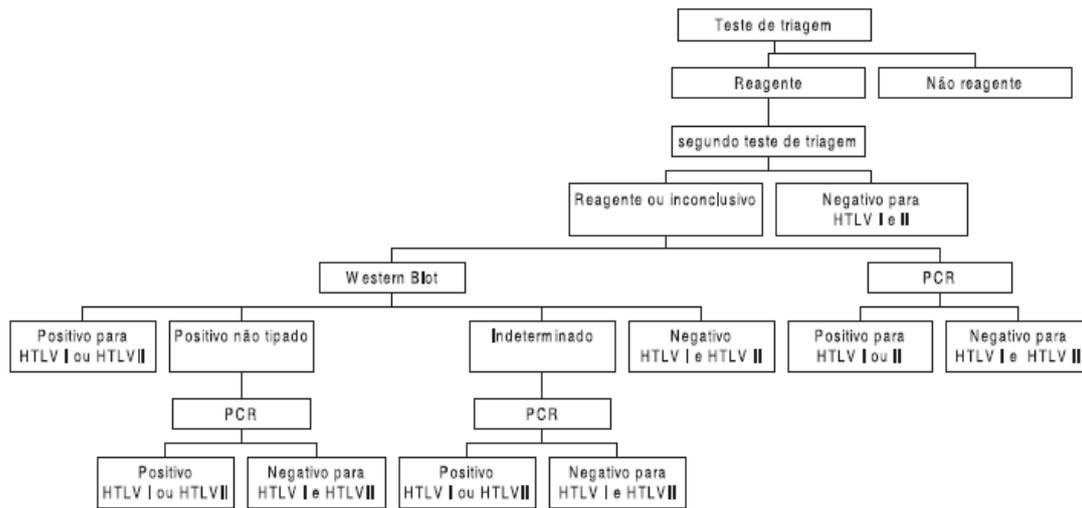


Figura 14 - Algoritmo para o diagnóstico laboratorial do HTLV-1/2 com uso de dois testes de triagem e WB ou PCR como teste confirmatório.

Fonte: Carneiro-Proietti (2006).

Entretanto, uma corrente de pesquisadores brasileiros, investigando coortes de pacientes HIV positivos e co-infectados com HTLV-1/2, tem demonstrado problemas nos testes diagnósticos. Em estudo com 2.312 amostras de pacientes encaminhados para serem testadas por dois diferentes conjuntos de testes de Elisa, demonstrou-se uma divergência de 11,45% entre as prevalências encontradas nos grupos, confirmadas por WB. Esse resultado indica que é fundamental o uso de dois diferentes *kits* reagentes, com composições e princípios distintos para a triagem sorológica, sob pena da não detecção de pacientes soropositivos, especialmente pelo HTLV-2 (JACOB et al., 2008; JACOB et al., 2007).

O WB modificado contém proteínas recombinantes específicas para as glicoproteínas externas do HTLV-1 (MTA 1 ou rgp 46-I) e do HTLV-2 (K55 ou rgp46-II), além da proteína transmembrana gd21, que são proteínas recombinantes dos genes gag e env. Esse ensaio não apenas serve como teste confirmatório para detecção de anticorpos anti-HTLV-1/2, mas também permite a diferenciação da infecção entre HTLV-1 e HTLV-2. A interpretação do teste está resumida no Quadro 3 de acordo com a reatividade encontrada em diferentes antígenos virais (CARVALHO et al., 1997).

Resultado	Bandas encontradas
Positivo para HTLV-1	p19 e/ou p24 + gd21+ rgp46-I
Positivo para HTLV-2	p19 e/ou p24 + gd21 + rgp46-II
Positivo para HTLV-1 e HTLV-2	p19 e/ou p24 + gd21 + gp46-I + rgp46-II
Positivo para HTLV(não tipificado)	p19 e/ou p24 + gd21 ou gp46 (nativa ou recombinante)
Indeterminado	Qualquer combinação de bandas que não se enquadre nas acima descritas
Negativo	Sem reatividade

Quadro 3 - Critérios de interpretação do WB.

Fonte: BRASIL (2004); Loureiro *et al.*(2004)

A partir da introdução da triagem sistemática em doação de sangue, surgiram outros problemas relacionados com os testes sorológicos em indivíduos não infectados, tais como o elevado número de resultados indeterminados para a infecção (MAGNO *et al.*, 2004). Diante dessas dificuldades, os testes moleculares se impuseram para a definição do diagnóstico inconclusivo, identificando a presença dos ácidos ribonucléicos do vírus através da técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR) (PANCAKE *et al.*, 1996). Bezerra *et al* (1998b) demonstraram, através de estudo em 51 doadores inconclusivos, que havia nesse grupo um alto índice de positividade para o HTLV-1 (29,4%), assim como um alto percentual de co-infecção com outras patologias, levando aos resultados inconclusivos: 11 dos 51 (21,5%) reagentes para o anticorpo anti-HBc e 1 (2%) inconclusivo para HIV. Esses resultados requerem uma investigação molecular mais abrangente na população de doadores, definindo-os com segurança em relação ao tipo viral, além de poder detectar outro tipo de vírus ou subtipo divergente nessa população.

5.1 Testes Moleculares

Os testes moleculares indicados para o diagnóstico dos vírus HTLV-1/2 têm por base a pesquisa de seqüências genômicas provirais em células mononucleares do sangue periférico (PBMC) lisadas. Com a amplificação de segmentos genômicos pela técnica da reação em cadeia da polimerase (PCR), ocorre a identificação de um único fragmento de DNA. Por essa metodologia, o vírus pode ser detectado antes do aparecimento de qualquer sinal ou sintoma.

As regiões mais conservadas do genoma viral (pol ou tax) são as mais comumente amplificadas, utilizando *primers* consensuais, capazes de amplificar tanto as seqüências de HTLV-1 como as de HTLV-2. Com a finalidade de aumentar tanto a sensibilidade como a especificidade, pode-se optar pela *nested* PCR (GALLEGO et al., 2004), em que se procede a segunda amplificação, utilizando como molde o produto da amplificação anterior e um par de *primers* que se situe em posição interna ou flanqueada na seqüência do DNA proviral à do par de *primers* consensuais empregado na primeira amplificação.

Dessa forma, o sangue dos indivíduos portadores de HTLV pode ser analisado por essa metodologia, pois técnicas convencionais de diagnóstico sorológico para detecção dessa infecção não têm mostrado resultado satisfatório, já que falham no diagnóstico de uma contaminação recente, quando a resposta imune ainda está se desenvolvendo e anticorpos específicos nem sempre estão presentes nos indivíduos. Por outro lado, nos testes baseados na detecção de ácidos nucléicos, não ocorre esse tipo de problema, pois o DNA encontra-se presente em muitas células infectadas. No entanto, é necessário usar uma técnica suficientemente sensível para poder detectar baixos níveis de infecção e específica para evitar resultados falso-positivos (JACOB et al., 2007; SABINO et al., 1999; SCHREIBER et al., 1994).

Existe uma elevada concordância dos resultados através da técnica de WB discriminatório e da PCR. Os doadores que se mostram soroindeterminados à reação de WB e que se mostraram infectados pelo HTLV-1 ou pelo HTLV-2 através do diagnóstico molecular, na verdade, revelam-se positivos em investigação sorológica complementar conduzida posteriormente (JACOB et al., 2007; SABINO et al., 1999; SCHREIBER et al., 1994).

5.1.1 Carga proviral

A carga proviral do HTLV-1 representa uma medida da integração viral nas células hospedeiras e um marcador da replicação viral (MANNIS et al., 1999). A determinação da relação desses marcadores virais é de extrema importância para o entendimento da patogênese do HTLV-1 e das doenças associadas, tais como a PET/MAH, LLTA, uveítes, entre outras.

A técnica da PCR em tempo real vem sendo empregada para determinação da carga proviral do HTLV-1 devido à sua rapidez, precisão e acurácia. Ela utiliza corantes fluorescentes como o SYBR Green, que, ao se ligar à dupla fita de DNA, aumenta sua emissão fluorescente. A intensidade dessa fluorescência é proporcional à carga proviral inicial do indivíduo. A determinação da carga proviral do HTLV-1 é importante para avaliação e evolução clínica dos pacientes, já que os indivíduos HTLV-1 positivos têm maior risco de desenvolvimento das doenças associadas ao vírus (ARRUDA, 2008; LEE et al., 2004).

A alta carga proviral de HTLV-1 em células sanguíneas periféricas tem sido associada com alto risco para doenças neurológicas (MANNS et al., 1999; MONTANHEIRO et al., 2005; MURPHY et al., 1997; TAYLOR et al., 1999). A técnica da PCR em tempo real é altamente sensível e reprodutível para a quantificação da carga proviral do HTLV-1 e do HTLV-2, além de altamente específica (ARRUDA, 2008; TAMEGÃO-LOPES et al., 2006).

Etoh et al (1999) quantificaram a carga proviral do HTLV-1 em 256 doadores de sangue acompanhados no Japão, tendo como resultado 0,1% a 56% de carga proviral. Nesse grupo, não foi encontrada relação entre idade e sexo e carga proviral. Os pesquisadores identificaram dois pacientes com alta carga proviral e com proliferação monoclonal de células infectadas e altos níveis de interleucina-2R, com níveis elevados de células CD-25 positivas, características da LLTA, confirmando, nesses dois pacientes, a leucemia.

A presença de parasitos, especialmente *Strongyloides stercoralis*, foi associada ao aumento da carga proviral apresentando efeito oncogênico, havendo uma relação causal com o desenvolvimento da LLTA na presença de HTLV-1 (WATTEL et al., 1996).

6 A EVOLUÇÃO DA INFECÇÃO PELO HTLV-1/2 E DOENÇAS ASSOCIADAS

A maioria dos pacientes infectados pelo HTLV-1/2 cursa assintomático ou oligossintomático por longo período de vida, porém sabe-se que esses agentes retrovirais são etiológicamente responsáveis por algumas síndromes clínicas de natureza neoplásica maligna, inflamatória ou mesmo degenerativa e complicações infecciosas (VERDONCK et al., 2007). Vários autores afirmam que 1% a 5% dos indivíduos infectados poderão desenvolver doença neoplásica relacionada ao HTLV-1 (CLEGHORN et al., 1995; MURPHY et al., 1989b). O risco de desenvolvimento da PET/MAH foi avaliado por Kaplan et al (1990) entre 0,3% e 4% e, mais recentemente, o risco foi avaliado em 0,25% a 2% por Bangham (BANGHAM, 2008). Os Linfócitos T Citotóxicos (CTL) são células envolvidas na imunidade celular, antígeno-específicas e capazes de lisar células infectadas pelo HTLV-1. A resposta do CTL tem diferenças geneticamente determinadas, que impactam nas diferenças observadas dos riscos para desenvolvimento da doença inflamatória PET/MAH e no nível da carga proviral (BANGHAM et al., 1999; SABOURI et al., 2008).

A identificação dos riscos para desenvolvimento das doenças tem sido objeto de estudos. Merece menção a investigação do eventual papel prognóstico da carga proviral de HTLV-1. Sabe-se que a carga proviral de HTLV-1 no sangue periférico é mais elevada entre pacientes com PET/MAH, com uveíte e com LLTA, se comparada à exibida por portadores assintomáticos da infecção (HASHIMOTO et al., 1998; MONTANHEIRO et al., 2005).

Tem-se também investigado o possível papel da susceptibilidade genética individual no risco de desenvolvimento de doenças decorrentes da infecção por HTLV-1. Assim, verificou-se que, em presença do alelo HLA-A*02, reduz-se significativamente o risco de incidência de PET/MAH, enquanto o haplótipo HLA-DRB1*0101 aumenta essa probabilidade na ausência do efeito protetor do alelo anteriormente citado (BANGHAM et al., 1999; JEFFERY et al., 1999).

A infecção pelo HTLV-1 pode estar associada a várias doenças, sendo as mais prevalentes LLTA, PET/MAH e uveítes (PROIETTI et al., 2005). Há outras associações, como linfadenopatias, poliomiosite, artrites, dermatite infecciosa e tiroidite. O Quadro 4

mostra um resumo das associações de doenças ao HTLV-1 e as evidências epidemiológicas e biológicas. Já o HTLV-2 foi associado a raros casos da leucemia de células cabeludas e a raros casos de mielopatia crônica, semelhante à PET/MAH (PROIETTI et al., 2005). Não existem relatos na literatura, até o momento, que associem o HTLV-3 e HTLV-4 a alguma doença (MAHIEUX; GESSAIN, 2008).

	Evidência epidemiológica			Evidência biológica	
	Relatórios ou série do caso	Estudos de controle de caso	Estudos de coorte	HTLV-1 nas lesões	Modelo animal
Síndromes inflamatórias					
PET/MAH	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Uveíte	Sim	Sim	-	Sim	Sim
Artropatia	Sim	Sim	-	Sim	Sim
Síndrome de Sjögren	Sim	-	-	Sim	Sim
Polimiosite	Sim	-	-	Sim	Sim
Tiroidite	Sim	-	-	Sim	-
Pneumopatia	Sim	-	-	-	-
Alveolite do linfócito T	Sim	-	-	-	-
Doenças malignas					
LLTA	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Linfoma de célula T cutâneo	Sim	-	-	Sim	-
Complicações infecciosas					
<i>Strongyloides stercoralis</i>	Sim	Sim	Sim	-	-
Escabiose encrustada	Sim	-	-	-	-
Dermatite infectiva	Sim	-	-	-	-
Tuberculose	Sim	Sim	-	-	-
Lepra	Sim	Sim	-	-	-

Quadro 4 - Doenças relatadas em associação com HTLV-1 e as bases para essa associação.
Fonte: Verdonck *et al* (2007)

6.1 Doenças Hematológicas Associadas ao HTLV-1

Os resultados dos estudos epidemiológicos demonstraram que: 1) 1 em 2 mil portadores do HTLV-1 poderá desenvolver uma LLTA; 2) o período de latência entre o início da infecção e a transformação em doença pode variar de 18 a 30 anos (MURPHY et al., 1989b; TAJIMA; KUROISHI, 1985); 3) diferentes haplótipos podem segregar os grupos de risco para doença (USUKU et al., 1988).

No processo de transformação maligna, um clone específico de células CD4⁺ se expande gradativamente entre as demais células, e esse clone tem o mesmo rearranjo do gene TCR- β , confirmando a origem monoclonal das células tumorais (YOSHIDA et al., 1984).

Com o conhecimento atual da imunologia e da biologia molecular, podemos sumarizar a trajetória da infecção pelo HTLV-1 e os principais eventos moleculares da patogênese da infecção:

- 1) O DNA proviral se insere de forma aleatória no genoma humano das células infectadas.
- 2) O vírus permanece de forma latente por um período longo (duas a três décadas), mas, apesar dessa condição, pode também induzir proliferação celular por mecanismo direto ou indireto, através do estímulo de citocinas. Nesse processo, haverá então uma estimulação das próprias células infectadas (e/ou clone maligno) com conseqüente produção de novas células, replicação e multiplicação viral (FRANCHINI, 1995; FRANCHINI et al., 2005).
- 3) Como conseqüência dessa “invasão” das células infectadas, o sistema imunológico mobiliza as células T citotóxicas para exercerem sua função de “*killer cells*”, bem como inicia a produção de anticorpos contra as proteínas virais. O clone maligno, referido acima, poderá surgir provavelmente devido a mutações oncogênicas adicionadas a co-fatores extrínsecos.

Embora a ocorrência de LLTA seja limitada nos pacientes infectados com HTLV-1, a doença permanece uma forma agressiva de leucemia do adulto sem tratamento eficaz real. A presença da proteína HBZ (Figura 15) foi demonstrada em diversos clones derivados dos pacientes infectados e, pela sua função, poderia ser associada com a patogênese relacionada ao HTLV-1. Essa proteína viral transforma-se, assim, em um novo alvo interessante para o tratamento de LLTA (FRANCHINI et al., 2005). A Figura 15 ilustra o fluxo hipotético dos eventos que podem levar ao desfecho de desenvolvimento de uma LLTA em portador de HTLV-1.

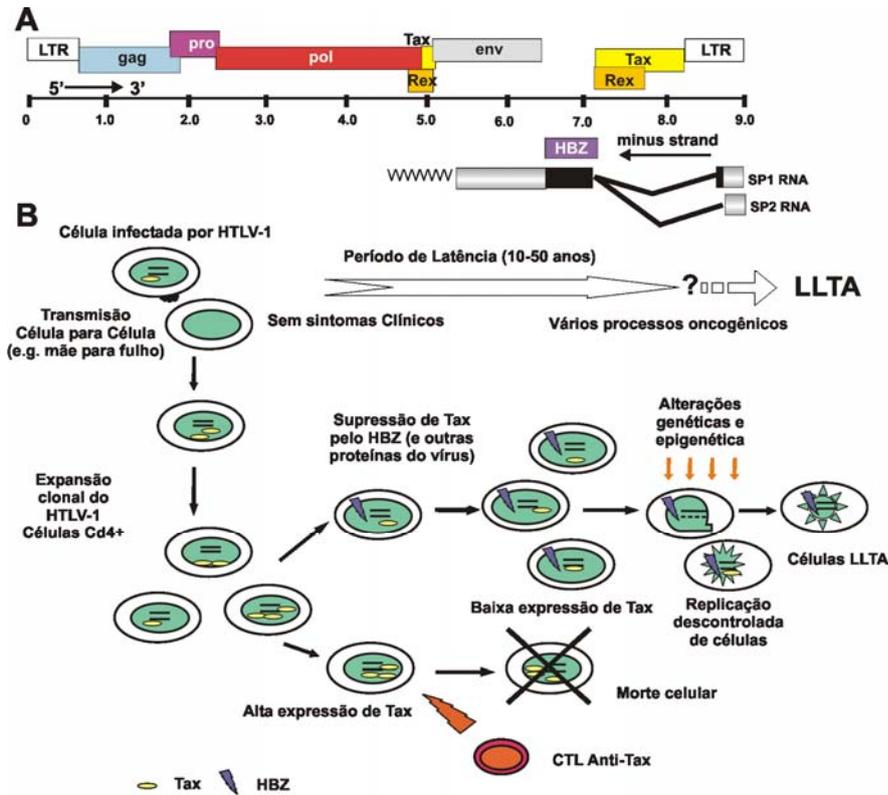


Figura 15 - Modelo esquemático simplificado que mostra eventos da infecção com o HTLV-1 ao início de LLTA.

Fonte: Franchini *et al.* (2005)

Nota: Painel A – organização do genoma HTLV-1, incluindo o HBZ. Painel B – apresentação esquemática do fluxo hipotético dos eventos que ocorrem entre a infecção inicial com HTLV-1 e o início de LLTA.

A LLTA foi classificada em aguda, linfomatosa, crônica e *smoldering* (*vide* Tabela 9) (KAWANO *et al.*, 1985; TAKATSUKI *et al.*, 1985). Recentemente, uma quinta classe foi proposta, o LLTA linfoma cutâneo tumoral (AMANO *et al.*, 2008; BITTENCOURT; OLIVEIRA, 2005). A LLTA afeta adultos após a quarta década e excepcionalmente indivíduos jovens. No Brasil, a idade média de diagnóstico apresenta-se mais baixa que no resto do mundo, em torno de 32 anos (POMBO-DE-OLIVEIRA; DOBBIN; LOUREIRO, 2002; POMBO-DE-OLIVEIRA *et al.*, 1995), tendo pelo menos 5 dos 198 casos diagnosticados abaixo de 18 anos. Esse fato provavelmente reflete a influência de co-fatores ambientais e individuais, os quais são responsáveis pelo desenvolvimento da LLTA nos portadores de HTLV-1 em regiões geográficas distintas (POMBO-DE-OLIVEIRA; DOBBIN; LOUREIRO, 2002; POMBO-DE-OLIVEIRA *et al.*, 1998).

Para o diagnóstico de LLTA, é necessário que o paciente apresente características laboratoriais que preencham os critérios descritos no Quadro 5.

Características clínico-laboratoriais	<i>Smoldering</i>	LLTA Crônica	Linfoma	Aguda
Sorologia HTLV-1+	+	+	+	+
Leucócitos x 10 ⁹ /L	< 4	≥ 4***	< 4	*
Linfócitos atípicos	< 5%	+ b	≤ 1%	+****
<i>Flower cells</i>	Ocasional	10	Não	+
DHL	≤ 1,5 N	≤ 2 N	*	*
Cálcio sérico	< 2,74	< 2,74	*	*
Histologia linfoma	Não	*	+	*
Pele	**	*	*	*
Pulmão	**	*	*	*
Linfadenopatia	Não	*	Sim	*
Fígado	Não	*	*	*
Baço	Não	*	*	*
Sistema nervoso central	Não	Não	*	*
Osso	Não	Não	*	*
Ascite	Não	Não	*	*
Derrame pleural	Não	Não	*	*
TGI in	Não	Não	*	*

Quadro 5 - Características laboratoriais dos subtipos de LLTA.

Fonte: Catovsky *et al.* (1984) Levine *et al.* (1991) .

Nota: * Não é essencial.

** Não é essencial se outros itens forem preenchidos, mas a prova histológica de lesão maligna é requerida se o número for inferior a 5% no sangue.

*** Acompanhada por linfocitose T 3,5 x 10/L.

**** Prova histológica da lesão tumoral é necessária quando há uma quantidade de linfócitos T atípicos no sangue inferior a 5%.

Dentre os casos de LLTA diagnosticados e acompanhados no Hospital Hemope, dois casos chamam a atenção por terem desenvolvido uma forma rara de infiltração mamária da leucemia. O primeiro caso foi de paciente do sexo masculino com infiltração bilateral, mostrada na Figura 16-A, que foi a óbito em decorrência de uma tuberculose generalizada (LOUREIRO *et al.*, 2000b). O segundo caso ocorreu em paciente do sexo feminino (Figura 16-B) com infiltração tumoral em ambas as mamas, desenvolvendo um curso rápido de progressão da doença sem resposta a tratamento (LOUREIRO *et al.*, 2007; LOUREIRO *et al.*, 2008). A LLTA pode causar, também, lesões tumorais em pele como mostra a Figura 17,

lesões em face de paciente acompanhado no Hemope. Esses casos mostram o quanto é agressiva a LLTA, com crescimento tumoral sem controle em todas as células do organismo, incluindo as células mamárias. A Figura 18 ilustra um casal, ambos com soropositividade, tendo o homem desenvolvido a LLTA e a mulher a forma provável de PET/MAH (CASTRO-COSTA et al., 2006), demonstrando as conseqüências entre casais acometidos pela infecção pelo HTLV-1.

O exame morfológico das células linfóides muitas vezes é o primeiro sinal a despertar para o diagnóstico da LLTA (POMBO-DE-OLIVEIRA et al., 1995). As células típicas da LLTA são linfócitos de médio tamanho com núcleos polilobulados, denominados células em flor (*flower cells*), como ilustrado na Figura 19.

**16 - A****16 - B**

Figura 16 - A-Ginecomastia; B-Infiltração leucêmica em mama em paciente com LLTA.
Fonte: Foto elaborada pela autora.



Figura 17: Paciente de 45 anos com LLTA, lesões em pele na face.
Fonte: Foto elaborada pela autora.



Figura 18 - Casal em que o homem possui LLTA e a esposa apresenta sinais de PET/MAH.
Fonte: Foto elaborada pela autora.

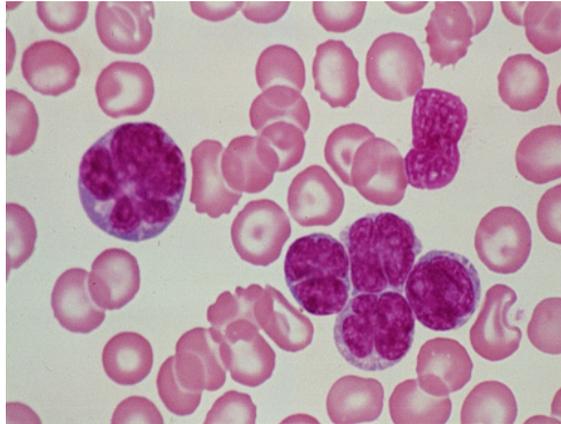


Figura 19: Células características de LLTA, células em flor (flower cells).

Fonte: Foto cedida pelo Hemope.

Alguns estudos recentes têm procurado identificar marcadores prognósticos evolutivos da infecção que possam estar associados ao maior risco de desenvolvimento de doenças, entre eles a carga proviral.

As dosagens de cálcio sérico e dehidrogenase láctica (DHL) são indispensáveis na avaliação dos pacientes. A hipercalcemia pode ser uma complicação fatal em cerca de 37% dos pacientes com LLTA aguda (POMBO-DE-OLIVEIRA et al., 1998). A DHL apresenta-se elevada em cerca de 80% dos casos na apresentação inicial da doença, sendo importante na caracterização dos subtipos crônico e *smoldering* (POMBO-DE-OLIVEIRA et al., 1998).

As células expressam a maioria dos marcadores de células T (CD2, CD7, CD3, CD5 e CD4), além de antígenos de ativação celular (CD38, CD30, HLA-DR e CD25). As células da LLTA são, em sua maioria, CD4+/CD8-, e a co-expressão ou a falta de expressão desses dois antígenos é rara. Existe uma relação importante entre altos níveis de células em atividade proliferativa (Ki-67+) com a rápida progressão da doença da forma crônica para a forma aguda (POMBO-DE-OLIVEIRA et al., 1996).

6.2 Doenças Inflamatórias Relacionadas

Em 1985, foram demonstrados anticorpos anti-IgG no soro de 68% dos portadores de PET da Martinica, sugerindo o HTLV-1 como o fator causal. Em 1986, Osame relatou uma doença semelhante à PET, denominada mielopatia associada ao HTLV-1, e não considerou adequado o nome PET por conter a palavra *tropical* em um país de clima temperado (OSAME et al., 1986). No Brasil, Martins e Costa, em 1989, relataram dezesseis casos de PET em Fortaleza, com 37,5% de anticorpos contra HTLV-1 (MARTINS-CASTRO et al., 1989). Vilela, em 1998, descreveu 45 casos diagnosticados no Recife, com a faixa etária variando entre 13 e 66 anos, 68,9% do sexo feminino e 31,1% do sexo masculino. Dentre 47 familiares investigados, o índice de contaminação pelo vírus HTLV-1 foi de 31,9% (VILELA et al., 1998).

Várias manifestações neurológicas foram descritas em indivíduos infectados pelo HTLV-1. A PET/MAH costuma acometer mais mulheres e adultos jovens; entretanto, nenhuma faixa etária encontra-se livre de adoecer. É caracterizada por acometimento insidioso e progressivo de fraqueza muscular nos membros inferiores e espasticidade, associada em grau variado a distúrbios esfinterianos e sensitivos.

Essas síndromes têm um substrato patogênico distinto da LLTA. Histopatologicamente, observa-se um processo inflamatório crônico, decorrente de infiltração linfocitária. No caso específico da PET/MAH, os elementos inflamatórios celulares são, ao longo do tempo, substituídos por degeneração da substância branca e reação gliomesenquimal. Nesses casos, o sítio de maior acometimento é a medula torácica baixa, embora todo o neuroeixo possa estar envolvido.

Segundo dados da literatura, menos de 5% dos infectados irão desenvolver, ao longo de sua vida, PET/MAH (MURPHY et al., 1991; VERDONCK et al., 2007). Os mecanismos pelos quais um caso assintomático do vírus evolui para doença estão em discussão e vêm sendo objeto de investigação nas várias coortes acompanhadas no mundo (CARNEIRO-PROIETTI; CATALAN-SOARES, 2005; FURUKAWA et al., 2003; MURPHY et al., 2004; TAYLOR et al., 1999).

As manifestações neurológicas apresentam-se de várias formas. Embora a forma clínica definitiva seja a PET/MAH, outras apresentações podem acontecer, e são descritas, no Quadro 6, a classificação da OMS e, no Quadro 7, a proposta brasileira para critério diagnóstico de PET/MAH.

I. Critérios clínicos
Um único sintoma ou um sinal físico podem ser evidências de PET/MAH adiantado.
A. Incidência da idade e do sexo
Na maior parte, esporádico e adulto, mas às vezes familiar; visto ocasionalmente na infância; sexo feminino predominante.
B. Início
É geralmente insidioso, mas pode ser repentino.
C. Manifestações neurológicas principais
1. A PET crônica, que progride geralmente lentamente, permanece, às vezes, estática após a progressão inicial.
2. Fraqueza dos membros inferiores.
3. Distúrbio da bexiga geralmente é uma característica avançada. A constipação ocorre geralmente mais tarde; impotência ou libido diminuídas são comuns.
4. Os sintomas sensoriais, tais como formigamento, queimores, etc., são mais proeminentes do que sinais físicos objetivos.
5. A baixa dor lombar com irradiação para os pés é comum.
6. O sentido da vibração é danificado freqüentemente.
7. Hiperreflexia dos membros inferiores, freqüentemente com clônus e sinal de Babinski.
8. Hiperreflexia dos membros superiores; sinais positivos de Hoffmann e de Tromner freqüentes; a fraqueza pode ser ausente.
D. Resultados neurológicos menos freqüentes. Sinais cerebelares, atrofia ótica, surdez, nistagmo, tremor da mão. Convulsões, prejuízo cognitivo, demência ou consciência danificada é raro.
E. Outras manifestações neurológicas que podem ser associadas com a PET/MAH: atrofia muscular, fasciculações (raras), polimiosite, neuropatia periférica, meningite, encefalopatia.
F. Manifestações não neurológicas sistemáticas que podem ser associadas com a PET/MAH: alveolite pulmonar, uveíte, síndrome de Sjögren, artropatia, vasculite, ictiose, crioglobulinemia, LLTA.
II. Diagnóstico laboratorial
A. Presença dos anticorpos HTLV-1 ou dos antígenos no sangue e no líquido cefalorraquidiano (LCR).
B. LCR pode mostrar a pleocitose suave do linfócito.
C. Os linfócitos lobulados podem estar no sangue e/ou no LCR.
D. Aumento moderado das proteínas no LCR.
E. Isolamento viral, quando possível, do sangue e/ou do LCR.

Quadro 6 - Critérios diagnósticos da OMS para PET/MAH.

Fonte: Castro-Costa *et al.* (2006)

Definitivo
1. Uma paraparesia espástica progressiva percebida pelo paciente. Os sintomas sensoriais ou os sinais podem ou não estar presentes. Os sinais ou os sintomas do esfíncter urinário e anal podem ou não estar presentes.
2. Presença de anticorpos de HTLV-1 no soro e no LCR confirmados pelo WB e/ou por uma PCR positiva para HTLV-1 no sangue e/ou no LCR.
3. Exclusão de outras desordens que podem se assemelhar a PET/MAH.
Provável
1. Apresentação monossintomática: espasticidade ou hiperreflexia nos membros inferiores ou sinal isolado de Babinski, com ou sem sinais sensoriais ou bexiga neurogênica confirmada somente por testes urodinâmicos.
2. Presença de anticorpos de HTLV-1 no soro e/ou LCR confirmados pelo WB e/ou por uma PCR positiva para HTLV-1 no sangue e/ou no LCR.
3. Exclusão de outras desordens que podem se assemelhar a PET/MAH.
Possível
1. Apresentação clínica completa ou incompleta.
2. Presença de anticorpos de HTLV-1 no soro e/ou no LCR confirmados pelo WB e/ou por uma PCR positiva para HTLV-1 no sangue e/ou no LCR.
3. As desordens que podem se assemelhar a PET/MAH não foram excluídas.

Quadro 7 - Níveis de verificação para critérios diagnósticos da PET/MAH.

Fonte: Castro-Costa *et al.* (2006)

A frequência de queixas urinárias e sexuais chama a atenção entre os pacientes infectados, não só nos portadores da PET/MAH, mas também entre os portadores da infecção não classificados como portadores de uma neuropatia. A hiperatividade destrussora e dissinergia vésico-esfíncteriana são as manifestações urodinâmicas mais frequentes (CASTRO *et al.*, 2007). Cavalcanti *et al.* (2006), em estudo com 84 pacientes infectados pelo HTLV-1 no Recife, acompanhados no Hospital Hemope, demonstraram que 40,4% dos pacientes do sexo masculino apresentaram distúrbios urinários, com os sintomas mais frequentes de urgência urinária em 36,9% e noctúria em 35,7%, concluindo, através dessas queixas e dos estudos cistométricos, que os pacientes apresentam alta prevalência de bexiga hiperativa neurogênica. A avaliação da disfunção erétil (DE) foi feita entre os pacientes e comparada com um grupo soronegativo, mostrando que houve uma prevalência significativamente maior entre os portadores (31,6%) do que entre os soronegativos (3,8%) (CAVALCANTI; LOPES; VASCONCELOS, 2006).

6.2.1 Uveítes

Outras patologias de origem inflamatória estão associadas ao HTLV-1, tais como uveítes. Relatos no Japão demonstraram que a prevalência de HTLV-1 é maior em pacientes

com uveíte do que na população em geral, chegando à soroprevalência para HTLV-1 entre pacientes com uveíte idiopática de 35,4% a 44,8% (MOCHIZUKI et al., 1994). Esse dado foi reproduzido em trabalho desenvolvido em ambulatório de uveítes no Recife, onde foi demonstrada uma soroprevalência de 7% entre os portadores de uveítes (DELGADO; LEAL; LOUREIRO, 2000; DELGADO et al., 1999). Pinheiro *et al* (1995) estudaram 55 pacientes com uveíte de causa não determinada e encontraram 3,7% de soropositividade entre os estudados. Em São Paulo, foi encontrado apenas um paciente (1,9%) entre os 55 estudados com uveíte de etiologia não identificada (YAMAMOTO et al., 1999). Gorenstein *et al* (1997) descreveram várias alterações oculares em 24 pacientes infectados pelo HTLV-1 no Recife, dos quais 33,3% deles apresentaram diagnóstico de uveíte, entre outras alterações, como hiperemia, visão turva e dor ocular.

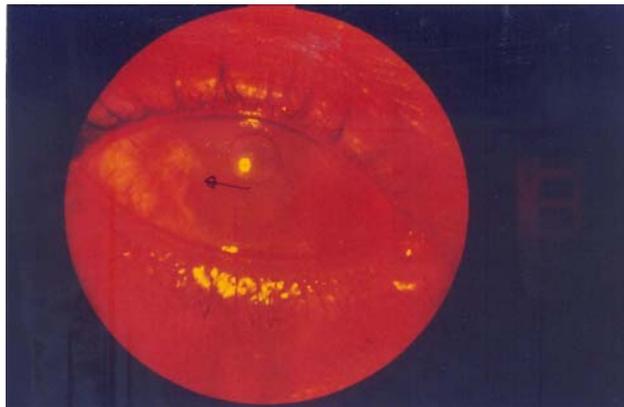


Figura 20: Vermelhidão na córnea em paciente HTLV-1 positivo.

Fonte: Gorenstein *et al* (1997)

6.3 Artropatias

A associação entre HTLV-1 e artropatias foi descrita por Nishioka *et al* (1989) no Japão. Carvalho et al (CARVALHO et al., 2006), em estudo em Salvador-BA, descreveram em uma amostra de 137 pacientes soropositivos para o HTLV-1: 17,5% tiveram o diagnóstico

de síndrome Sjögren (SS); 13,1%, de artrite reumatóide (AR); 0,9%, de lúpus eritematoso sistêmico (LES); e 0,7% de uma doença mista do tecido conjuntivo. Murphy *et al* (2004) identificaram a artrite reumatóide com 2,8% de incidência em pacientes pertencentes à coorte de infectados pelo HTLV-1 acompanhada nos Estados Unidos. Os trabalhos sugerem que os pacientes infectados pelo HTLV-1 e com doenças associadas, especialmente a PET/MAH, podem desenvolver doenças reumáticas auto-ímmunes, devendo ser um tópico de atenção no acompanhamento das coortes infectadas (CARVALHO *et al.*, 2006; CRUZ; CATALAN-SOARES; PROIETTI, 2005; MURPHY *et al.*, 2004).

6.4 Complicações Infecciosas

Várias manifestações cutâneas podem ocorrer associadas ao HTLV-1: dermatite infecciosa, manifestações cutâneas associadas à imunossupressão e manifestações cutâneas inespecíficas. A dermatite infecciosa foi descrita por La Grenade, na Jamaica (LA GRENADE *et al.*, 1990), e caracteriza-se por um eczema agudo na infância sem qualquer episódio anterior de eczema infantil, predominando no vestíbulo nasal, podendo também ter lesões o couro cabeludo, o pescoço, o ouvido externo, as áreas retroauriculares, as axilas e a região anterior do nariz. As lesões são eritemato-papulosas-crostosas associadas à secreção nasal. Com frequência, associam-se infecções por *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pyogenes* (CARNEIRO-PROIETTI; CATALAN-SOARES; PROIETTI, 2002). Bittencourt *et al* (2005), em relato de casos sobre dermatite infecciosa e HTLV-1, mostraram a ocorrência em paciente com idade mais avançada, como ilustrado na Figura 21.



Figura 21 - Dermatite infecciosa em idade mais avançada.

Fonte: Bittencourt *et al* (2005).

As manifestações mais frequentes relacionadas à imunossupressão apresentam sarna crostosa (norueguesa), molusco contagioso e, dentre as infecções fúngicas, as dermatofitoses. Outras manifestações que podem não estar diretamente relacionadas ao HTLV-1, porém acontecem com frequência nos infectados, são: eritrodermia, psoríase, dermatite seborréica, ictiose, acantose nigricante e prurigo (CARNEIRO-PROIETTI; CATALAN-SOARES; PROIETTI, 2002). A tuberculose foi relatada como sendo uma manifestação relacionada à imunossupressão em uma paciente com a infecção por HTLV-1, adquirida por transfusão de sangue por causa de doença de base Trombastenia de Glazmann (MONTEIRO et al., 2005).

O acompanhamento de uma coorte prospectiva de HTLV-1 e HTLV-2, na Califórnia, de doadores de sangue infectados e não infectados, observados por um período médio de quatro anos, demonstrou, para os HTLV-2 soropositivos, aumento de incidência de bronquite aguda, asma, infecção urinária, artrite e um aumento discreto em pneumonia; nos portadores de HTLV-1, houve aumento significativo de infecção urinária e artrite. Na conclusão, o estudo demonstrou que a infecção pelo HTLV-2 pode inibir respostas imunológicas a infecções respiratórias e que ambos, HTLV-1 e 2, podem induzir reações auto-imunes e inflamatórias (MURPHY et al., 2004).

A *estrongiloidíase* é uma infecção oportunista (Figura 22) mais frequentemente encontrada em pacientes portadores do HTLV-1 que em grupos-controle, como mostrado por Loureiro *et al* (1997), que encontraram uma frequência de *estrongiloidíase* em 25,6% dos

portadores de HTLV-1/2, atendidos pela primeira vez em ambulatório da Fundação Hemope. Arruda et al (2001), no Recife, mostraram uma frequência de 13,88%; e controles, 0,09%. Outro estudo conduzido em Lima, no Peru, para avaliar a presença do vírus HTLV-1 em hiperinfecção por estrogiloidíase demonstrou uma prevalência de 85,7% (18 entre 21) entre os pacientes que tinham a hiperinfecção (GOTUZZO et al., 1999). Pelo menos um caso de estrogiloidíase fatal foi descrito em uma paciente portadora de PET/MAH-HTLV-1 soropositiva, na cidade de Salvador (SANTOS et al., 2006).

A infecção pelo *Strongyloides stercoralis* em pacientes HTLV-1 positivo aumenta em cinco vezes a carga proviral do HTLV-1, levando ao risco de desenvolvimento de doenças oncológicas como a LLTA (WATTEL et al., 1996). A Figura 22 mostra uma infestação em uma amostra de fezes de paciente portador do HTLV-1 procedente do Recife-PE.



Figura 22 - Infecção por *Strongyloides stercoralis* em paciente HTLV-1 positivo e assintomático.
Fonte:Foto elaborada pela autora.

6.5 Prevenção e Controle

A infecção pelo HTLV-1 e pelo HTLV-2 pode levar a inúmeras alterações do ponto de vista imunológico, oncológico-hematológico, neurológico, reumatológico, infeccioso e oftalmológico.

Em muitos países, foram adotadas medidas de prevenção da disseminação do vírus HTLV-1/2 dirigidas para a identificação do indivíduo infectado e a sua orientação. Entre essas ações, destacam-se a triagem sorológica para o HTLV-1/2 em doações de sangue e a triagem pré-natal (BRASIL, 1993; FIGUEIRÓ-FILHO et al., 2005; MINAS GERAIS, 2008; TORRES et al., 1998). O aconselhamento a não praticar o aleitamento materno em mães infectadas é uma medida eficiente, pois bloqueia uma via importante de transmissão. É fundamental que o paciente tenha acesso a todas as informações, tais como o possível desenvolvimento de doenças associadas, o esclarecimento sobre fatores de risco que possam estar implicados na ocorrência das mesmas, como, por exemplo, as parasitoses, tipo strongiloidíase e processos infecciosos. No aconselhamento ao portador, deve ficar bem clara a necessidade de investigação familiar na busca de identificação dos possíveis infectados. Os filhos de mulheres positivas que tenham sido amamentados ou não devem ser testados, assim como os parceiros sexuais (ARRUDA et al., 2004; CARNEIRO-PROIETTI, 2000; LOUREIRO, 2004).

É recomendável que estratégias de difusão das informações sobre a infecção sejam estruturadas para os profissionais de saúde e a população em geral. O uso dos meios de comunicação — rádio, televisão e imprensa em geral — auxilia não só na sensibilização de autoridades governamentais quanto ao problema, como também na identificação de indivíduos que apresentem manifestações semelhantes às divulgadas no esclarecimento da infecção e de suas conseqüências, através da procura dos centros de saúde.

A infecção pelo HTLV-1/2 é silenciosa, apresentando doenças associadas em cerca de 3% a 5% dos infectados, portanto as duas grandes oportunidades de identificação de um caso novo, sem doença associada, é através da doação de sangue ou triagem pré-natal. Atenção deve ser dada aos pacientes que foram transfundidos no Brasil antes de 1993, quando teve início a triagem sorológica para o vírus na doação de sangue em todo o sistema de hemoterapia público e privado (BRASIL, 1993), sendo fortemente recomendável a realização do teste para o anticorpo anti-HTLV-1/2 para todos.

7 JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA DO ESTUDO

Como demonstrado na revisão da literatura, vários fatores de risco podem levar um paciente infectado do *status* assintomático para o sintomático, com o desenvolvimento de manifestações clínicas que vão impactar diretamente na qualidade de vida do indivíduo, podendo levar até a doença incapacitante.

A originalidade desta pesquisa reside no fato de ser estudada uma população da Região Nordeste do Brasil, particularmente na Região Metropolitana do Recife, onde vários fatores de risco implicados na ocorrência de doenças associadas ao HTLV-1 são prevalentes, como, por exemplo, a estrogiloidíase. Além disso, a ocorrência das doenças associadas ao HTLV-1, tais como a LLTA, tem acometido os infectados mais precocemente no País do que em outras regiões do mundo (POMBO-DE-OLIVEIRA et al., 1998).

A relevância deste estudo deve-se à possibilidade de intervenção no processo de disseminação do retrovírus na região e no desenvolvimento de doenças associadas, já que 88,5% dos infectados são portadores do subtipo HTLV-1 (LOUREIRO et al., 2000a), subtipo diretamente implicado no desenvolvimento das principais manifestações clínicas e doenças associadas. As principais doenças associadas ao HTLV-1 são patologias agressivas com péssimo prognóstico e incapacitantes. A LLTA tem um alto custo de tratamento, com quimioterapia e imunoterapia, atingindo, na sua maioria, indivíduos na idade produtiva. A PET/MAH é uma doença crônica, progressiva, podendo levar à paralisia, de difícil tratamento, demandando dos serviços de saúde uma estruturação complexa, com equipe multidisciplinar, com multiespecialistas para lidar com esse tipo de paciente, além de estrutura especial de fisioterapia, laboratório com padronização de técnicas moleculares e psicologia para apoio ao portador e aos familiares.

O controle dos indivíduos assintomáticos, através de estudos bioquímicos, moleculares, imunológicos e da avaliação clínica sistemática, auxilia na detecção precoce de manifestações associadas ao vírus e na identificação de fatores de risco que predisõem à doença associada. Além da assistência individual, é possível estabelecer um programa de aconselhamento no sentido de evitar a transmissão do vírus e sua perpetuação na população,

através da indicação do uso de preservativos ou da suspensão da amamentação nas gestantes infectadas.

Em conclusão, o quadro descrito reforça a necessidade de serem realizados mais estudos com o propósito de entender a evolução clínica dos pacientes, de forma que os resultados tragam maiores subsídios para uma melhor estruturação dos serviços de saúde com vistas à assistência integral aos portadores do HTLV-1/2.

8 QUESTÕES CENTRAIS

- Para diagnóstico da infecção pelo HTLV-1, qual o conjunto de testes laboratoriais indicados?
- Qual a relação da carga proviral do HTLV-1 com as principais manifestações clínicas e doenças associadas?

9 OBJETIVOS

9.1 Objetivo Geral

Diagnosticar a infecção pelo HTLV-1 e determinar a carga proviral de indivíduos assintomáticos e com enfermidades associadas.

9.2 Objetivos Específicos

- a) Realizar testes diagnósticos para comprovação da infecção pelo HTLV-1.
- b) Quantificar a carga proviral dos indivíduos infectados pelo HTLV-1.
- c) Realizar estudos clínicos e laboratoriais, bioquímicos, imunológicos, hematológicos e parasitários para identificar enfermidades associadas.
- d) Relacionar a carga proviral dos indivíduos com as principais doenças associadas.

10 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

10.1 Desenho do Estudo

Inicialmente, foi realizado um estudo descritivo, de tipo corte transversal, com pacientes que deram entrada no ambulatório de HTLV do Hospital Hemope, no período de setembro de 2006 a setembro de 2007. Dos 166 pacientes atendidos no período, nenhum se recusou a participar do estudo.

Após a realização de testes diagnósticos para a comprovação da infecção pelo HTLV-1, um conjunto de 65 indivíduos foi excluído por apresentar divergências diagnósticas (ver critérios de exclusão para o estudo de série de casos). A partir daí, foi realizado um estudo do tipo série de casos com 101 pacientes que apresentaram PCR positiva somente para o HTLV-1.

10.1.2 Local de Realização do Estudo

O estudo foi realizado no Hospital Hemope, instituição vinculada à Secretaria Estadual de Saúde situada na cidade do Recife, Estado de Pernambuco. Nesse hospital, está localizado um serviço de referência ambulatorial para HTLV-1 para a Região Nordeste do Brasil.

As técnicas de PCR qualitativa foram executadas no Laboratório de Biologia Molecular da Fundação Hemope, enquanto que a técnica da PCR em tempo real para determinação da carga proviral foi realizada no Laboratório de Virologia do Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami (Lika) da UFPE.

10.1.3 Cálculo do Tamanho Amostral

O tamanho da amostra foi calculado pela equação a seguir, conforme Moser e Kalton (1985):

$$n = \frac{z^2 \times (p.q)}{e^2}$$

Sendo:

n = tamanho da amostra

p = prevalência da infecção pelo HTLV-1/2 na população = 1,0%

q = prevalência da não-infecção pelo HTLV-1/2 na população = 99,0%

z = Valor da distribuição normal-padrão correspondente ao nível de confiança desejado (z = 1,96 para intervalo de 95% de confiança – IC 95%)

e = erro máximo aceitável na estimativa = 2%

Ao resultado encontrado, acrescentam-se 10% correspondentes a perdas. Assim sendo, o tamanho da amostra para o estudo foi de 105 pacientes, como demonstrado abaixo. O estudo foi realizado com 166 pacientes, não ocorrendo perdas por recusa.

$$n = \frac{1,96^2 \times (1 \times 99)}{2^2} = 95$$

$$n = 95 + 10\% = 105$$

10.1.4 Instrumental de Coleta de Dados

- a) Todos os pacientes responderam a um questionário estruturado com perguntas fechadas e coletaram amostra de sangue para realização de testes diagnósticos e confirmatórios para HTLV-1/2 e exames laboratoriais de bioquímica, imunologia, hematologia e parasitologia.
- b) Foram realizados análise e levantamento dos dados dos prontuários, onde existe o registro da avaliação clínica dos pacientes.
- c) Todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

10.2 Elenco de variáveis

10.2.1 Variáveis dependentes

- a) Presença de doenças associadas nos indivíduos infectados pelo retrovírus HTLV-1/2.
- b) Diagnóstico de HTLV-1/2 pelo resultado de Elisa, PCR ou WB.

10.2.2 Variáveis independentes

- a) Idade: medida em anos.
- b) Sexo: masculino e feminino.
- c) Procedência: definida como local de residência no Recife, na região metropolitana, no interior, etc.
- d) Escolaridade: universitário, Ensino Médio completo, Ensino Médio incompleto, Ensino Fundamental completo, Ensino Fundamental incompleto, analfabetos.
- e) Situação conjugal: solteiro sem companheira, solteiro com companheira, casado, viúvo, divorciado.
- f) Renda *per capita*: em salários mínimos.
- g) Motivo do encaminhamento ao ambulatório: doador de sangue, politransfundido, parente de portador e/ou outros.
- h) Foi amamentado: sim, não.
- i) Teve mãe-de-leite: sim, não.
- j) Portador de PET/MAH: sim, não.
- k) Alcoolista: sim, não.
- l) Usuário de drogas injetáveis: sim, não.
- m) Número de parceiros sexuais: monogâmico, poligâmico.
- n) Queixas: sim, não.
- o) Astenia: sim, não.
- p) Cansaço fácil: sim, não.
- q) Quedas frequentes: sim, não.
- r) Linfonodos: sim, não.
- s) Visão turva: sim, não.
- t) Perda da visão: sim, não.
- u) Hiperemia da conjuntiva: sim, não.
- v) Alterações na pele: sim, não.
- w) Massa tumoral: sim, não.
- x) ACV/palpitações: sim, não.
- y) Dispnéia: sim, não.
- z) Bronquite de repetição: sim, não.
- aa) Constipação: sim, não.

- bb) Dor gástrica: sim, não.
- cc) Urgência urinária: sim, não.
- dd) Incontinência urinária: sim, não.
- ee) Impotência: sim, não.
- ff) Frigidez: sim, não.
- gg) Dor lombar: sim, não.
- hh) Dores nas pernas: sim, não.
- ii) Disestesias: sim, não.
- jj) Parestesias: sim, não.
- kk) Marcha alterada: sim, não.
- ll) Perda da sensibilidade dos dedos das mãos: sim, não.
- mm) Dores musculares: sim, não.
- nn) Atrofia muscular: sim, não.
- oo) Dor articular: sim, não.
- pp) Psiquismo: sim, não.
- qq) Sorologia: reagente, não reagente.
- rr) PCR: positiva, negativa.
- ss) Carga proviral: indetectável, < 1.000 cópias/10⁶ células PBMC, entre 1.000 e 10.000 cópias/10⁶ células PBMC, > 10.000 cópias/10⁶ células PBMC.
- tt) WB: reagente, não reagente.

10.3 Critérios de Exclusão para o Estudo de Série de Casos

O critério de exclusão estabelecido para participação no estudo da série de casos foi a discrepância entre os resultados para o HTLV-1 entre os métodos de Elisa, WB, PCR qualitativo e carga proviral. A seleção para a análise de série de casos foi positividade simultânea à PCR e à carga proviral, por terem mostrado os maiores níveis de sensibilidade e especificidade.

10.4 Processamento e Plano de Análise de Dados

Os dados foram processados e analisados no programa Epi-Info, versão 6.04, sendo textos, tabelas e gráficos editados nos programas Word e Excel.

O teste estatístico utilizado para verificar a existência de diferenças entre as variáveis foi o do χ^2 (qui-quadrado) com nível de significância de 0,05. Também foram calculados risco relativo, medidas de tendência central e de dispersão, validação (sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor positivo negativo) e reprodutibilidade, utilizando-se o teste de concordância de KAPPA (k), de acordo com os parâmetros do Quadro 8 (ANDRADE, A. L. S. S.; ZICKER, 1997).

KAPPA (k)	Concordância
< 0,00	Ruim
0,00 – 0,20	Fraca
0,21 – 0,40	Sofrível
0,41 – 0,60	Regular
0,61 – 0,80	Boa
0,81 – 0,99	Ótima
1,00	Perfeita

Quadro 8 - Critérios de interpretação do KAPPA.

10.5 Métodos Laboratoriais

Os testes laboratoriais estão descritos no Quadro 9.

Teste	Método
Testes específicos para o vírus	Elisa e WB
Diferenciação entre HTLV-1/2 por PCR qualitativa	PCR qualitativa
Carga proviral	PCR em tempo real
Hemograma	Hemograma automatizado
Contagem de reticulócitos	Reticulócitos novo metileno azul
Perfil imunofenotípico dos linfócitos: CD4, CD8, CD38, CD25, HLA-DR, CD45	Citometria de fluxo
Gerais:	
Glicose, uréia, creatinina, cálcio, fósforo, ácido úrico, DHL, TGO, TGP, fosfatase alcalina, eletroforese das proteínas	Sistema bioquímico automatizado
Imunológicos	
FAN, PCR, látex, waler-rose, anti-DNA	Técnicas manuais
Beta 2 microglobulinas	Quimioluminescência
Parasitológico de fezes	Hoffman e Baermann, Coprotest
Raios-X de tórax PA e perfil dos indicados	Raios-X em posição pósterio-anterior e perfil

Quadro 9 - Testes laboratoriais para análise dos pacientes.

10.5.1 Coleta de Sangue

O sangue, 5 mL, foi coletado em tubos contendo EDTA como anticoagulante e utilizado para separação das células PBMC e obtenção do DNA, para imunofenotipagem e hemograma. Tubos sem anticoagulante foram coletados para realizar os testes bioquímicos e imunológicos. Amostra de fezes foi coletada pelo paciente e acondicionada em recipiente para realização do parasitológico de fezes.

10.5.1.1 Obtenção e contagem de células PBMC

O sangue coletado em tubo contendo EDTA foi centrifugado a 3.000 rpm por 7 minutos, e o plasma, desprezado. O sangue restante foi diluído com PBS (salina tamponada com fosfato) 0,01 M, pH 7,2, em igual proporção (1:1). Em tubo Falcon de 15 ml, foram colocados 2 ml de Ficoll (Amersham Pharmacia) e o sangue diluído em PBS, depositado lentamente sobre o Ficoll. O tubo foi centrifugado por 30 minutos a 800 rpm, e, em seguida, o anel leucocitário foi formado, coletado e transferido para outro tubo de 15 ml, onde foi lavado mais duas vezes com PBS, sendo submetido à centrifugação por 5 minutos a 3.000 rpm entre as lavagens. O *pellet* formado foi suspenso com 1 a 3 ml de PBS. Essa suspensão foi colocada em câmara de Newbauer para a contagem das células. Aliquotas contendo 10^6 células foram separadas e centrifugadas, e o *pellet*, armazenado a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$.

10.5.1.2 Extração do DNA a partir de células PBMC

A extração de DNA foi realizada pelo *kit* Purification and Extration DNA GFX Column (Amersham Pharmacia), seguindo as instruções do fabricante. Às alíquotas contendo 10^6 células, foram adicionados 500 μL de solução de extração, misturada por vórtex e incubada por 5 minutos à temperatura ambiente. A mistura foi transferida para a coluna GFX e centrifugada a 5.000 rpm por 1 minuto à temperatura ambiente.

A solução foi desprezada, e a coluna, recolocada no tubo. Mais uma vez, adicionaram-se 500 μL de solução de extração à coluna GFX e centrifugou-se por 1 minuto a 5.000 rpm à temperatura ambiente. Descartou-se a solução esvaziando o tubo de coleta e colocou-se a coluna no tubo de coleta novamente. Adicionaram-se 500 μL de solução de lavagem e centrifugou-se por 3 minutos a velocidade total. O tubo de coleta foi descartado, e a coluna GFX, transferida para um novo tubo de estéril.

Acrescentaram-se 200 µL de água bidestilada e autoclavada à coluna GFX, incubou-se a temperatura ambiente por 1 minuto e centrifugou-se por 1 minuto a 5.000 rpm à temperatura ambiente. A coluna GFX foi descartada, e o tubo contendo o DNA extraído, armazenado a – 20 °C.

10.5.1.3 Nested PCR qualitativa

O DNA foi submetido à PCR qualitativa, realizada em duas etapas de amplificação.

Para o HTLV-1, na primeira amplificação, os seguintes *primers* foram utilizados:

SK110-pol: 5' – CCC TAC AAT CCA ACC AGC TCA G – 3'

SK44-tax: 5' – GAG CCG ATA ACG CGT CCA TCG – 3'

Na segunda amplificação:

SK248-env: 5' – CTA GTC GAC GCT CCA GGA TAT GAC C – 3'

SK249-env: 5' – CAG ACC GCC ACC GGT ACC GCT CGG C – 3'

A mistura da reação de amplificação para o HTLV-1 com volume final de 20 µl continha Tris-HCl 20 mM (pH 8,4), KCl 50 mM, MgCl₂ 1,5 mM, 5 pmol de cada *primer*, 0,2 mM de dNTP (concentração final de 200 µmols para cada dnucleotídeo), 0,5 U de *Taq* DNA Polimerase e 2 µl do DNA extraído do indivíduo.

A primeira amplificação teve um protocolo de ciclagem: 95°C por 7 minutos (desnaturação), 95°C por 1 minuto, 72°C por 2 minutos e 55°C por 1,5 minutos e, por fim, uma extensão de 10 minutos a 72°C. Já na segunda amplificação, foi utilizada a mesma mistura de reação, trocando-se apenas os *primers* a serem usados e acrescentando-se os 2 µL do amplicon da primeira amplificação, diluído na proporção 1:100, seguindo-se uma desnaturação inicial de 5 minutos a 94°C, 30 ciclos de 94°C por 1 minuto, 72°C por 2 minutos e 58°C por 1 minuto, seguido de uma extensão de 10 minutos a 72°C (LEE et al., 2004). O produto esperado era de 466 pb.

Para o HTLV-2, na primeira amplificação, os seguintes primers foram utilizados:

ET401-env/tax: 5' – CTC CTA TTC TGG GAA CAA GGG GGT TT – 3'

SK44-tax: 5' – GAG CCG ATA ACG CGT CCA TCG – 3'

Na segunda amplificação:

ET403-env/tax: 5' – GGC TGG GGA CTA AAC TGG GAT CCT GG – 3'

ET404-env/tax: 5' – CCA AAC ACG TAG ACG GGG GAT CC – 3'

A mistura de reação para amplificação do HTLV-2, também com volume final de 20 μ L, continha Tris-HCl 20 mM (pH 8,4), KCl 50 mM, MgCl₂ 3,0 mM, 5 pmol de cada *primer*, 0,2 mM de dNTP (concentração final de 200 μ mols para cada dnucleotídeo), 0,2 μ L de DMSO, 0,5 U de *Taq* DNA Polimerase e 2 μ L do DNA extraído do indivíduo. A primeira e a segunda reações seguiram a mesma ciclagem da primeira amplificação para HTLV-1. A segunda utilizou a mesma da mistura da reação, trocando-se, apenas, os *primers* e utilizando o 2 μ L do amplicon da primeira amplificação, diluído na proporção 1:100, de acordo com Lee *et al.* (2004). O produto final esperado era de 821 pb.

10.5.1.4 PCR em tempo real

10.5.1.4.1 Curva-padrão

O plasmídeo para construção da curva-padrão utilizada no experimento foi gentilmente cedido pelo Laboratório Avançado de Saúde Pública (Lasp) do Centro de Pesquisas Gonçalo Muniz, na Bahia. Trata-se de um clone com dupla inserção, contendo uma porção do íntron 12 do gene da albumina e a região pol do genoma do HTLV-1, contida entre as posições 4.708 e 4.953 (DEHEE *et al.*, 2002).

10.5.1.4.2 Quantificação do HTLV-1 nas amostras

Todas as amostras foram amplificadas em duplicata, utilizando-se os seguintes *primers* (DEHEE *et al.*, 2002):

SK110-pol: 5' – CCC TAC AAT CCA ACC AGC TCA G – 3'

SK111-pol: 5' – GTG GTG AAG CTG CCA TCG GGT TTT – 3'

10.5.1.4.3 Quantificação do gene da albumina nas amostras

Todas as amostras foram amplificadas em duplicata, utilizando-se os seguintes *primers* (DEHEE et al., 2002).

Alb-S: 5' – GCT GTC ATC TCT TGT GGG CTG T – 3'

Alb-AS: 5' – AAA CTC ATG GGA GCT GCT GGT T – 3'

A mistura da reação usada nas duas reações utilizou 2 µL do DNA, 10 µM de cada *primer* e SYBR® Green Master Mix, em um total de 25 µL de reação. Tanto o HTLV-1 quanto a albumina seguiram o seguinte protocolo de amplificação: 2 minutos a 50°C, 10 minutos a 95°C; 15 segundos a 95°C e 1 minuto a 65°C (45 ciclos) e foram amplificados paralelamente no Rotor Gene 3000 (Corbett Life Science), no Laboratório de Virologia do Lika/UFPE (ARRUDA, 2008).

A quantificação da carga proviral de HTLV-1 foi calculada segundo a seguinte fórmula: (média do número de cópias de HTLV-1/10⁶ células PBMC da albumina) x 2 x 10⁶ e expressa em número de cópias/10⁶ células PBMC.

10.6 Análise Clínica dos Pacientes

O prontuário de cada um dos 101 pacientes, pertencente ao acervo do Hospital Hemope, foi analisado para coleta das informações relevantes, que foram transferidas para uma planilha. Para a análise estatística para avaliação das variáveis clínicas, foram considerados os 101 pacientes positivos para o vírus HTLV-1.

Os pacientes foram classificados de acordo com o *status* clínico, com o quadro clínico apresentado conforme definições a seguir:

- a) Assintomático: o paciente não relata queixas ao exame clínico e não apresenta alterações ao exame físico.
- b) Sintomático: os pacientes apresentam queixas inespecíficas, alteração em exame físico ou não.
- c) LLTA: classificada de acordo com o critério de Levine *et al* (1991).

- d) PET/MAH-definitivo (PET/MAH), PET/MAH-provável (provável) e PET/MAH-possível (possível) de acordo com a proposta de Castro *et al* (2006) descrita na revisão sobre o tema.

11 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Este trabalho teve como objetivo diagnosticar a infecção pelo HTLV-1 e determinar a carga proviral de indivíduos assintomáticos e com enfermidades associadas e realizar testes diagnósticos para comprovação da infecção pelo HTLV-1, não trazendo nenhum desconforto ao sujeito da pesquisa. Os benefícios deste estudo serão demonstrados após a análise dos pacientes, uma vez que a identificação de fatores de risco, assim como o entendimento da evolução da infecção na nossa região, poderá melhorar a prática médica no acompanhamento desses pacientes.

O projeto que o originou foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Hemope e do CPqAM/Fiocruz. Os pacientes foram avaliados pela pesquisadora responsável no ambulatório do Hospital Hemope. Os exames laboratoriais moleculares foram realizados no Laboratório de Virologia do Lika/UFPE por profissionais da área de laboratório da Fundação Hemope, que receberam treinamento no Hemocentro de Ribeirão Preto, no Laboratório de Pesquisa do Inca-RJ.

12 RESULTADOS

Os resultados obtidos nos testes sorológicos para HTLV-1/2 pelo método de Elisa e WB, pelos testes moleculares, pelos métodos PCR qualitativa e quantificação da carga proviral, estão dispostos na Tabela 5. Observa-se que 34,2% da amostra foi negativa no teste PCR qualitativo para o HTLV-1 e HTLV-2, não sendo confirmada a presença dos vírus.

Tabela 5 - Distribuição dos resultados dos testes sorológicos e moleculares dos 166 pacientes.

RESULTADOS	TESTES							
	SOROLÓGICOS				MOLECULARES			
	Elisa		W.B		PCR		CARGA PROVIRAL	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Positivo	143	91,7	81	97,6	109	66,5	121	82,3
Negativo	13	8,3	2	2,4	55	33,5	26	17,7
TOTAL	156	100,0	83	100,0	164	100,0	147	100,0

Nota: PCR=reacção em cadeia da polimerase. WB=Western Blot. Elisa= Ensaio Imunoenzimático – Enzyme Linked Immunosorbent Assay

12.1 Análise de Concordância, Sensibilidade e Especificidade

Diante da discrepância de resultados em 39,2% (65/166) dos pacientes da amostra, foi avaliada na amostra total de pacientes a reprodutibilidade e validade dos resultados obtidos no Elisa, WB, PCR e carga proviral. A reprodutibilidade foi verificada através do teste de concordância de KAPPA e de concordância simples e a validade através de medidas de sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivos e negativos.

Na Tabela 6, foram comparados os resultados do Elisa, tendo como padrão ouro, o PCR qualitativo HTLV e analisados 154 pacientes para esta condição. Destes 108 pacientes tiveram resultados reagentes no PCR, 106 também apresentaram os mesmos resultados no Elisa, o que resulta numa sensibilidade de 98,1%. Dos 46 pacientes diagnosticados como não

reagentes na PCR, apenas 10 apresentaram resultados não reagentes também na sorologia, gerando uma especificidade em 21,7%. O valor preditivo positivo foi de 74,6% e o valor preditivo negativo foi de 83,3%. O resultado do teste de KAPPA foi considerado sofrível ($k = 0,25$), e a concordância simples foi de 75%.

Tabela 6 - Concordância e avaliação da validade do teste sorológico Elisa tendo como padrão ouro a PCR.

Elisa	PCR		TOTAL
	Reagente	Não reagente	
Reagente	106	36	142
Não reagente	2	10	12
TOTAL	108	46	154

Nota: $k = 0,25$ ($p = 0,000$) – concordância simples = 75,0% Sens = 98,1%; ESP = 21,7%; VPP = 74,6%; VPN = 83,3%. PCR=reação em cadeia da polimerase. Elisa= Ensaio Imunoenzimático – Enzyme Linked Immunosorbent Assay

Na Tabela 7, foram comparados, em 140 pacientes, os resultados do Elisa tendo como padrão ouro a carga proviral. Destes 119 pacientes tiveram resultados de carga proviral reagentes e 115 também apresentaram Elisa reagente, gerando uma sensibilidade de 96,6%. Entretanto, 21 pacientes apresentaram resultados de carga proviral não reagentes; destes, apenas 4 também obtiveram o mesmo resultado na sorologia, refletindo uma especificidade de 19,0%. O valor preditivo positivo foi de 87,1% e o valor preditivo negativo foi de 50,0%. O resultado do teste de KAPPA foi considerado sofrível ($k = 0,21$), e a concordância simples foi de 85%.

Na Tabela 8, foram comparados os resultados do Elisa, tendo como padrão ouro o WB. Dos 83 pacientes, 81 foram diagnosticados como reagentes no WB, 80 obtiveram o mesmo diagnóstico no Elisa, revelando uma sensibilidade de 98,8%. Apenas dois pacientes foram diagnosticados como não reagentes através do WB, apresentando o mesmo diagnóstico através do Elisa, o que impossibilita o cálculo da especificidade e do valor preditivo negativo. O valor preditivo positivo foi de 97,6%. O resultado do teste de KAPPA foi considerado ruim ($k < 0,0$), e a concordância simples foi de 96%.

Tabela 7 - Concordância e avaliação da validade do teste sorológico Elisa tendo como padrão ouro a carga proviral.

Elisa	CARGA PROVIRAL (cópias/10 ⁶ células PBMC)		TOTAL
	Reagente	Não reagente	
Reagente	115	17	132
Não reagente	4	4	8
TOTAL	119	21	140

Nota: $k = 0,21$ ($p = 0,004$) – concordância simples = 85,0% Sens = 96,6%; ESP = 19,0%; VPP = 87,1%; VPN = 50,0%. Elisa= Ensaio Imunoenzimático – Enzyme Linked Immunosorbent Assay

Tabela 8 - Concordância e avaliação da validade do teste sorológico Elisa tendo como padrão ouro o WB.

Elisa	WB		TOTAL
	Reagente	Não reagente	
Reagente	80	02	82
Não reagente	1	-	1
TOTAL	81	02	83

Nota: $k = < 0,0$ ($p = 0,874$) – Concordância simples = 96%; Sens = 98,8; VPP = 97,6% . WB=Western Blot.Elisa= Ensaio Imunoenzimático – Enzyme Linked Immunosorbent Assay

Analisando-se o comportamento da PCR quando adotada como padrão ouro a carga proviral (Tabela 9), observa-se que, dos 146 pacientes analisados, 119 foram diagnosticados como reagentes através da carga proviral e que destes, 101 obtiveram o mesmo resultado na PCR, refletindo uma sensibilidade de 84,9%. Foram diagnosticados como negativos através da carga proviral, 27 pacientes. Destes, 24 obtiveram o mesmo resultado na PCR, resultando numa especificidade de 88,9%. Quando consideramos que os três pacientes diagnosticados como negativos na carga proviral são, na realidade, pacientes positivos para HTLV-2 e que esse subtipo do vírus não é identificado através dessa técnica, podemos considerá-la como 100% específica, pois foi capaz de diagnosticar corretamente todos os pacientes positivos para

HTLV-1. O valor preditivo positivo foi de 97,1% e o valor preditivo negativo foi de 57,1%. O teste de KAPPA foi considerado bom ($k = 0,61$), e a concordância simples foi de 86,0%.

Tabela 9: Concordância e avaliação da validade da PCR tendo como padrão ouro a carga proviral.

PCR	CARGA PROVIRAL (cópias/10 ⁶ células PBMC)		TOTAL
	Reagente	Não reagente	
Reagente	101	3	104
Não reagente	18	24	42
TOTAL	119	27	146

Nota: $k = 0,61$ ($p = 0,000$) – concordância simples = 86,0%; Sens = 84,9%; ESP = 88,9%; VPP = 97,1%; VPN = 57,1%. PCR=reação em cadeia da polimerase.

Na Tabela 10, observa-se a comparação entre os resultados da PCR frente ao padrão ouro WB. Foram analisados 82 pacientes e verificou-se que, dentre os 80 pacientes diagnosticados como reagentes através do WB, 57 obtiveram o mesmo resultado na PCR, resultando numa sensibilidade de 71,2%. Em relação aos resultados não reagentes, 2 pacientes foram assim diagnosticados no WB e apenas 1 na PCR, o que resulta numa especificidade de 50,0%. O valor preditivo positivo foi de 98,3% e o valor preditivo negativo foi de 4,2%. O resultado do teste de KAPPA foi considerado fraco ($k = 0,03$), e a concordância simples foi de 71,0%.

A Tabela 11 mostra a comparação dos resultados da PCR tendo como padrão ouro o Elisa em 154 pacientes. Verifica-se que dos 142 pacientes diagnosticados como reagentes no Elisa, 106 também o foram na PCR, resultando numa sensibilidade de 74,6%. Foram diagnosticados como não reagentes no Elisa, 12 pacientes; destes, 10 obtiveram o mesmo resultado na PCR, gerando uma especificidade de 83,3%. O valor preditivo positivo foi de 98,1% e o negativo foi de 21,7%. A concordância de KAPPA foi considerada sofrível ($k = 0,25$), e a concordância simples foi de 75,0%.

Tabela 10 - Concordância e avaliação da validade da PCR tendo como padrão ouro o WB.

PCR	WB		TOTAL
	Reagente	Não reagente	
Reagente	57	1	58
Não reagente	23	1	24
TOTAL	80	2	82

Nota: $k = 0,03$ ($p = 0,514$) – concordância simples = 71,0%; Sens = 71,2%; ESP = 50,0%; VPP = 98,3%; VPN = 4,2%. PCR=reação em cadeia da polimerase. WB=Western Blot.

Tabela 11 - Concordância e avaliação da validade da PCR tendo como padrão ouro o Elisa.

PCR	Elisa		TOTAL
	Reagente	Não reagente	
Reagente	106	02	108
Não reagente	36	10	46
TOTAL	142	12	154

Nota: $k = 0,25$ ($p = 0,000$) – concordância simples = 75,0%; Sens = 74,6%; ESP = 83,3%; VPP = 98,1%; VPN = 21,7%. PCR=reação em cadeia da polimerase. Elisa= Ensaio Imunoenzimático – Enzyme Linked Immunosorbent Assay

Na Tabela 12, foram comparados os resultados do WB tendo como padrão ouro a carga proviral. Foram feitas 78 observações e verifica-se que 66 pacientes foram diagnosticados como reagentes na carga proviral; destes, 63 obtiveram o mesmo diagnóstico no WB, o que resulta numa sensibilidade de 95,5%. Dos 12 pacientes que foram diagnosticados como não reagentes na carga proviral, nenhum obteve o mesmo resultado no WB, impossibilitando, assim, o cálculo da especificidade e do valor preditivo negativo. O valor preditivo positivo foi de 84,0%. O teste de concordância de KAPPA foi considerado ruim ($k < 0,00$), e a concordância simples foi de 81,0%.

Tabela 12 - Concordância e avaliação da validade do WB tendo como padrão ouro a carga proviral.

WB	CARGA PROVIRAL (cópias/10 ⁶ células PBMC)		TOTAL
	Reagente	Não reagente	
Reagente	63	12	75
Não reagente	3	-	3
TOTAL	66	12	78

Nota: $k < 0,00$ ($p = 0,451$) – concordância simples 81,0%; Sens = 95,5%; VPP = 84,0%. WB=Western Blot.

A Tabela 13 mostra a comparação do WB tendo como padrão ouro a PCR em 82 pacientes. Dos 58 pacientes diagnosticados como reagentes na PCR, 57 obtiveram o mesmo resultado no WB, o que gera uma sensibilidade de 98,2%. Foram diagnosticados na PCR como negativos, 24 pacientes, no entanto apenas 1 apresentou o mesmo diagnóstico no WB, ficando a especificidade em 4,2%. O valor preditivo positivo foi de 71,2% e o negativo foi de 50,0%. O teste de concordância de KAPPA foi considerado fraco ($k = 0,03$), e a concordância simples foi de 71,0%.

Tabela 13 - Concordância e avaliação da validade do WB tendo como padrão ouro a PCR.

WB	PCR		TOTAL
	Reagente	Não reagente	
Reagente	57	23	80
Não reagente	1	1	2
TOTAL	58	24	82

Nota: $k = 0,03$ ($p = 0,514$) – concordância simples 71,0%; Sens = 98,2%; ESP = 4,2%; VPP = 71,2%; VPN 50,0%. PCR=reação em cadeia da polimerase. PCR=reação em cadeia da polimerase. WB=Western Blot.

Ao comparar o WB tendo como padrão ouro o teste Elisa (Tabela 14), verifica-se que em 83 observações feitas, dos 82 pacientes diagnosticados como reagentes pelo Elisa, 80 apresentaram o mesmo resultado no WB, o que reflete uma sensibilidade de 97,6%. Apenas um paciente apresentou resultado não reagente no teste Elisa, e esse mesmo paciente foi diagnosticado como reagente no WB, o que não permite o cálculo da especificidade nem do valor preditivo negativo. O valor preditivo positivo foi de 98,7%. O teste de concordância de KAPPA foi considerado ruim ($k < 0,00$), e a concordância simples foi de 96,0%.

Tabela 14 - Concordância e avaliação da validade do WB tendo como padrão ouro o Elisa.

WB	Elisa		TOTAL
	Reagente	Não reagente	
Reagente	80	01	81
Não reagente	2	-	2
TOTAL	82	1	83

Nota: $k < 0,00$ ($p = 0,874$) – concordância simples 96,0%; Sens = 97,6%; VPP = 98,7. WB=Western Blot. Elisa= Ensaio Imunoenzimático – Enzyme Linked Immunosorbent Assay

A Tabela 15 apresenta a comparação dos resultados da carga proviral com os do WB em 77 pacientes. Observa-se que, dos 75 pacientes com diagnóstico reagente no WB, 63 obtiveram o mesmo resultado na carga proviral, revelando uma sensibilidade de 84,0%. Dois pacientes foram diagnosticados como não reagentes no WB, no entanto, nenhum obteve o mesmo resultado na carga proviral, impossibilitando, assim, o cálculo da especificidade e do valor preditivo negativo. O valor preditivo positivo foi de 96,9%. O teste de KAPPA foi considerado ruim ($k < 0,0$), e a concordância simples foi de 82%.

Tabela 15 - Concordância e avaliação da validade da carga proviral tendo como padrão ouro o WB.

CARGA PROVIRAL	WB		TOTAL
	Reagente	Não reagente	
Reagente	63	2	65
Não reagente	12	-	12
TOTAL	75	2	77

Nota: $k < 0,00$ ($p = 0,538$) – concordância simples = 82,0%; Sens = 84,0%; VPP = 96,9%.. WB=Western Blot.

A Tabela 16 mostra a comparação entre a carga proviral tendo como padrão ouro o Elisa. Foram feitas 140 observações. Verifica-se que destes, 132 pacientes diagnosticados pelo Elisa como reagentes, 115 obtiveram o mesmo diagnóstico na carga proviral, refletindo numa sensibilidade de 87,1%. Oito pacientes foram diagnosticados como não reagentes pelo Elisa e metade deles também obteve o mesmo diagnóstico na carga proviral (especificidade de 50,0%). O valor preditivo positivo foi de 96,6% e o negativo foi de 19,0%. O resultado do teste de KAPPA foi considerado sofrível ($k = 0,21$), e a concordância simples foi de 85,0%.

Tabela 16: Concordância e avaliação da validade da carga proviral tendo como padrão ouro o Elisa.

Carga proviral	Elisa		TOTAL
	Reagente	Não reagente	
Reagente	115	4	119
Não reagente	17	4	21
TOTAL	132	08	140

Nota: $k = 0,21$ ($p = 0,004$) – concordância simples = 85,0%; Sens = 87,1%; ESP = 50,0%; VPP = 96,6%; VPN = 19,0%. Elisa= Ensaio Imunoenzimático – Enzyme Linked Immunosorbent Assay

A Tabela 17 mostra a comparação dos resultados da carga proviral tendo como padrão ouro a PCR. Foram feitas 146 observações. Dos 104 pacientes diagnosticados como reagentes pela PCR para o HTLV-1 e HTLV-2, 101 obtiveram o mesmo resultado na carga proviral, o que revela uma sensibilidade de 97,1%. Quando foram consideradas as observações feitas na Tabela 9 em relação aos pacientes positivos para HTLV-2, foi constatado que a carga proviral comprovou a positividade para HTLV-1 em 100% dos pacientes. Foram diagnosticados como negativos pela PCR, 42 pacientes; desses, 24 apresentaram o mesmo resultado na carga proviral, demonstrando uma especificidade de 57,0%. O valor preditivo positivo foi de 84,8% e o negativo foi de 88,9%. O teste de concordância de KAPPA foi considerado bom ($k = 0,61$), e a concordância simples foi de 86,0%.

Tabela 17 - Concordância e avaliação da validade da carga proviral tendo como padrão ouro a PCR.

Carga proviral	PCR		TOTAL
	Reagente	Não reagente	
Reagente	101	18	119
Não reagente	3	24	27
TOTAL	104	42	146

Nota: $k = 0,61$ ($p = 0,000$) – concordância simples = 86,0%; Sens = 97,1%; ESP = 57,0%; VPP = 84,8%; VPN = 88,9%. PCR=reação em cadeia da polimerase.

Com a avaliação da PCR tendo como padrão ouro a carga proviral (Tabela 9) e a avaliação da carga proviral tendo como padrão ouro a PCR (Tabela 17) e considerando-se as observações feitas em relação à sensibilidade e à especificidade da carga proviral relativas aos

pacientes com PCR reagente para HTLV-2, fica definido um grupo de 104 pacientes que verdadeiramente são portadores da infecção pelo HTLV-1 e pelo HTLV-2. Para a análise clínica, foi selecionado o grupo de infectados pelo HTLV-1.

A Figura 23 mostra o gel de alguns dos pacientes na corrida da PCR qualitativa. A Figura 24 indica a frequência das proteínas identificadas nos testes de WB, com as seguintes representações: p19, 51,9%; p24, 51%; e GP-46, 43,3%.

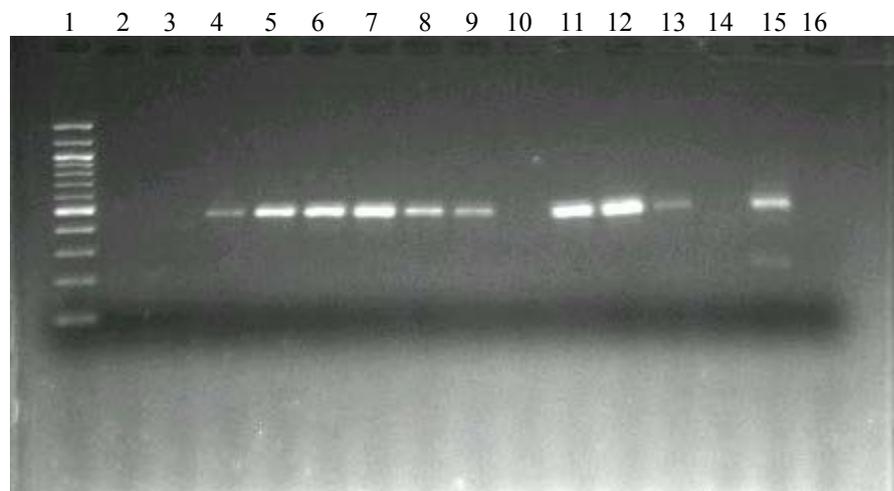


Figura 23 - Amostra representativa da PCR qualitativa para HTLV-1.

Nota: Linha 1 – padrão de peso molecular de 100 pb (Biolabs); linhas 2, 3, 10 e 14 – amostras com resultados negativos; linhas 4 a 9, 11 a 13 – amostras com resultados positivos; linha 15 – controle positivo; e linha 16 – controle negativo

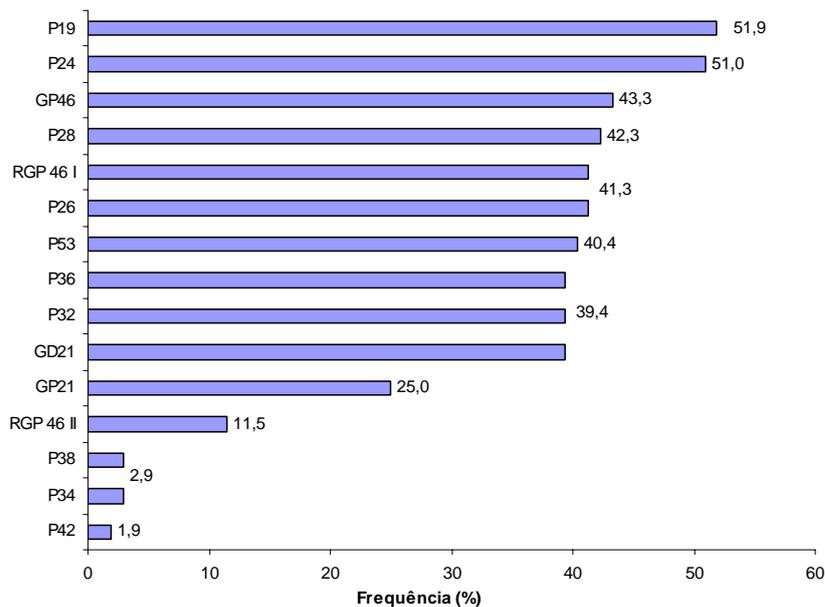


Figura 24 - A frequência das proteínas identificadas nos exames pela técnica de WB.

12.2 População em Estudo: Distribuição por Sexo e Idade

A Tabela 18 mostra que, na distribuição por sexo e idade, houve predominância de mulheres (64,4%) e de pacientes com idade mais avançada de ambos os sexos.

Tabela 18 - Distribuição dos 101 pacientes por sexo e idade.

VARIÁVEIS	IDADE				TOTAL	
	< 50 ANOS		50 ANOS E MAIS		N	%
SEXO	N	%	N	%	N	%
MASCULINO	11	30,6	25	69,4	36	100,0
FEMININO	37	56,9	28	43,1	65	100,0
TOTAL	48	47,5	53	52,5	101	100,0

12.3 Análise da Série de Casos

A análise da série de casos incluiu 101 pacientes comprovadamente com o diagnóstico de HTLV-1. Segundo a Tabela 19, 97,1% dos casos são portadores do HTLV-1, e apenas 2,9%, do HTLV-2.

Tabela 19: Distribuição dos 104 pacientes portadores de HTLV-1 e 2 segundo o subtipo de HTLV.

Subtipo de HTLV	N	%
Subtipo 1	101	97,1
Subtipo 2	3	2,9
Total	104	100,0

A análise estatística tem caráter descritivo, relacionando o perfil dos pacientes com HTLV-1 às manifestações clínicas, laboratoriais e às doenças associadas, assim como aos fatores relacionados à infecção, como o nível da carga proviral. Não foi feita a análise multivariada, pois não houve associação significativa dos níveis de carga proviral com as variáveis independentes.

12.4 Breve Caracterização da Amostra

A Tabela 20 mostra o perfil demográfico e socioeconômico desses pacientes. Observa-se que a maioria (64,4%) é do sexo feminino, 52,5% têm idade maior que 50 anos, e 72,3% têm companheiro (a) fixo (a). No que se refere à escolaridade, 61,4% têm nível de instrução de Ensino Fundamental, menos de oito anos de escolaridade. Em relação à renda, 79,2% recebem até cinco salários mínimos. Em sua maioria, 55,4% são procedentes do Recife; 18,8, da região metropolitana; 22,8% são oriundos do interior; e 3,0%, de outros estados.

No tocante aos aspectos raciais dos pacientes observando as características físicas, constata-se que a maioria dos pacientes é afro-descendente.

Analisando os antecedentes desses pacientes, como mostrado na Tabela 21, observa-se em 14 casos (13,9%) a ocorrência de doença neurológica e hematológica. O etilismo foi constatado em 33,7% dos pacientes avaliados. A maior parte dos pesquisados tem histórico de banho de rio, não houve casos de uso de drogas injetáveis e 73,3% têm tido relações sexuais. Dentre os avaliados, 49,5% têm entre 1 e 2 filhos, enquanto que 21,8% têm entre 3 e 4 filhos e, em 12,9%, mais de 5 filhos.

Tabela 20: Distribuição de 101 pacientes portadores de HTLV-1 segundo características demográficas e socioeconômicas.

Variáveis	N	%
Sexo		
Masculino	36	35,6
Feminino	65	64,4
Faixa etária (em anos)		
< 50 anos	48	47,5
50 anos e mais	53	52,5
Situação conjugal		
Com companheiro	72	72,3
Sem companheiro	29	27,7
Escolaridade (em anos de estudo)		
≤ 8 anos	62	61,4
≥ 8 anos	39	38,6
Renda (em salários mínimos – SM)		
Até 5 SM	80	79,2
> 5 SM	21	20,8
Procedência		
Recife	56	55,4
Região metropolitana	19	18,8
Interior	23	22,8
Outros estados	03	3,0
Total	101	100,0

Tabela 21 - Distribuição dos 101 pacientes portadores de HTLV segundo antecedentes, fatores de risco para infecção e hábitos.

Variáveis	N	%
Doença neurológica na família		
Sim	14	13,9
Não	87	86,1
Doença hematológica na família		
Sim	14	13,9
Não	87	86,1
Etilismo		
Sim	33	33,7
Não	68	66,3
Banhos de rio		
Sim	55	54,5
Não	46	45,5
Drogas injetáveis		
Sim	00	00,0
Não	101	100,0
Relação sexual		
Sim	74	73,3
Não	27	26,7
Número de filhos		
Nenhum	16	15,8
De 1 a 2	50	49,5
De 3 a 4	22	21,8
5 ou mais	13	12,9
Total	101	100,0

Analisando o comportamento sexual dos pacientes relativos ao número de parceiros, a grande maioria, 97,29%, apresentava parceiros únicos, e não houve diferença em relação à carga proviral na Tabela 22.

Tabela 22 - Distribuição de 74 pacientes portadores de HTLV-1 segundo comportamento em relação ao número de parceiros antecedentes.

VARIÁVEL	CARGA PROVIRAL (cópias/10 ⁶ células PBMC)						p-valor	
	Nº PARCEIROS	> 10.000	%	1.000 a 10.000	%	< 1.000		%
Múltiplos parceiros	1	2,7		0	0,0	1	7,7	P = 0,387
Único	36	97,3		24	100,0	12	92,3	
Total geral	37	100,0		24	100,0	13	100,0	

A Tabela 23, na qual é indicado o motivo do encaminhamento do paciente, mostrou que 50,5% foram encaminhados após a doação de sangue, 10,9% foram pacientes expostos ao

vírus através da transfusão de sangue; os demais pacientes ou estão na categoria de parceiros de doadores ou foram identificados com o vírus como agente etiológico das doenças desenvolvidas, tais como LLTA ou PET/MAH.

Tabela 23 - Distribuição dos 101 pacientes portadores de HTLV segundo motivo de encaminhamento ao ambulatório de referência HTLV.

MOTIVO DO ENCAMINHAMENTO	N	%
Doação de sangue	51	50,5
Politransfundido	11	10,9
Familiar de portador de HTLV	23	22,8
Outros	16	15,8
Total geral	101	100

Ao avaliar a via de transmissão por aleitamento materno, a maioria dos pacientes (59,4%) refere ter sido amamentada (Tabela 24), enquanto 33,7% não souberam informar. Em relação ao aleitamento por mãe-de-leite, 6,9% dos pacientes da série de caso informaram essa prática.

Tabela 24 - Distribuição dos 101 indivíduos que informaram sobre amamentação.

AMAMENTAÇÃO	N	%
Sim	60	59,4
Não	7	6,9
Não sabe	34	33,7
Total geral	101	100,0

Não houve diferença estatisticamente significativa na associação entre amamentação e carga proviral ($p = 0,986$), como mostrado na Tabela 25.

Tabela 25 - Distribuição dos 67 indivíduos que informaram ter sido ou não amamentados e relação com a carga proviral.

AMAMENTAÇÃO	CARGA PROVIRAL (cópias/10 ⁶ células PBMC)						Total	p-valor
	> 10.000	%	1.000 a 10.000	%	<1.000	%		
Sim	31	51,7	20	33,3	9	15,0	60	0,968
Não	4	57,1	2	28,6	1	14,3	7	
Total geral	35	52,2	22	32,8	10	14,9	67	

Para verificar a ocorrência do retrovírus HTLV-1 entre os familiares dos pacientes e identificar a provável direção da transmissão da infecção entre parceiros sexuais, foram testados, utilizando testes sorológicos de Elisa e WB, 37 parceiros sexuais, 13 mães, 1 pai, 42 filhos e 9 irmãos, totalizando, junto com os pacientes, 159 indivíduos. Os resultados estão apresentados na Tabela 26. A soroprevalência foi de 58,5% de indivíduos positivos para o HTLV-1 em todo o grupo testado. Em relação à possível transmissão de mãe para filho, foi identificada uma elevada positividade entre as mães testadas, 61,5%. Seis núcleos familiares apresentaram características de positividade entre vários membros da família, além dos casais.

Tabela 26 - Distribuição de 159 membros de várias famílias e portadores de HTLV-1 segundo relação de parentesco e soropositividade em relação à infecção.

(continua)		
RELAÇÃO DE PARENTESCO	N	%
MÃE		
Positivas HTLV-1/2	08	61,5
Negativas HTLV-1/2	05	38,5
Total	13	100,0
PARCEIRO SEXUAL		
Positivos HTLV-1/2	22	59,4
Negativos HTLV-1/2	15	40,6
Total	37	100,0
FILHOS		
Positivos HTLV-1/2	4	9,5
Negativos HTLV-1/2	38	90,5
Total	42	100,0

Tabela 26 - Distribuição de 159 membros de várias famílias e portadores de HTLV-1 segundo relação de parentesco e soropositividade em relação à infecção.

(conclusão)		
RELAÇÃO DE PARENTESCO	N	%
IRMÃOS	N	%
Positivos HTLV-1/2	7	77,8
Negativos HTLV-1/2	2	22,2
Total	9	100,0
PAI	N	%
Positivos HTLV-1/2	1	100,0
Negativos HTLV-1/2	-	100,0
Total	1	100,0
TODOS OS MEMBROS TESTADOS (Pacientes e familiares)	N	%
Positivos HTLV-1/2	93	58,5
Negativos HTLV-1/2	66	41,5
Total	159	100,0

Na amostra de pacientes, foram identificados e avaliados 18 casais (Tabela 27). Uma classificação para os casais foi proposta em função da concordância e discordância da soropositividade: Grupo I – homem e mulher positivos: foram identificados 11 (61%) casais; Grupo II – homem positivo e mulher negativa: encontrados 5 (28%) casais; e Grupo III – homem negativo e mulher positiva, 2 (11%) casais. A média de convívio nos relacionamentos foi de 22 anos (máximo 40 a mínimo 6 anos). A carga proviral média entre o Grupo I foi 22.902 cópias/10⁶ células PBMC (71.252 a 1.860); no grupo II, 29.940 cópias/10⁶ células PBMC (49.297 a 1.330); no Grupo III, uma das parceiras apresentou 311.425 cópias/10⁶ células PBMC, e a outra, 1.313 cópias/10⁶ células PBMC. A carga proviral mais elevada foi detectada na mulher do Grupo III, 311.425 cópias/10⁶ células PBMC, cujo parceiro é negativo e mantém constância no relacionamento sexual há 26 anos.

Essa evidência mostra que a direção da transmissão mulher–homem é menos eficiente, mesmo na presença de carga proviral muito elevada. Nesse grupo, foram identificadas duas mulheres que apresentaram soroconversão doze e dezoito meses após o primeiro teste negativo. Não foi evidenciada diferença significativa entre a carga proviral média dos homens no Grupo I – casais concordantes, 22.284 cópias/10⁶ células PBMC (1.860 a 71.252), e no Grupo II – casais discordantes só homens positivos, 30.018 cópias/10⁶ células PBMC (1.330 a 49.297). A idade média entre os homens positivos foi 52,5 anos (32 a 72); entre os homens

negativos, foi 44 anos (30 a 52); das mulheres positivas, 46,6 anos (32 a 63); e das mulheres negativas, 44 anos (30 a 52).

Tabela 27 - Distribuição de 18 casais concordantes e discordantes da infecção pelo HTLV-1 carga proviral (CPV) e tempo de relacionamento dos casais.

GRUPO I	HOMEM		MULHER		TEMPO DE RELACIONAMENTO (ANOS)
	HTLV-1	CPV cópias/10 ⁶ células PBMC	HTLV-1	CPV cópias/10 ⁶ células PBMC	
Casal 1	P	4.672	P	99	30
Casal 2	P	1.887	P	330	17
Casal 3	P	6.193	P	6.330	40
Casal 4	P	22.902	P	47.533	6
Casal 5	P	71.252	P	121	27
Casal 6	P	60.253	P	22.902	32
Casal 7	P	29.917	P	2.532	37
Casal 8	P	1.860	P	10.731	15
Casal 9	P	12.265	P	22.902	14
Casal 10	P	17.888	P	6.144	20
Casal 11	P	16.035	P	13.833	22
GRUPO II	HOMEM		MULHER		TEMPO DE RELACIONAMENTO (ANOS)
	HTLV-1	CPV cópias/10 ⁶ células PBMC	HTLV-1	CPV cópias/10 ⁶ células PBMC	
Casal 1	P	38.652	N	N	37
Casal 2	P	22.548	N	N	35
Casal 3	P	49.297	N	N	23
Casal 4	P	38.264	N	N	15
Casal 5	P	1.330	N	N	16
GRUPO III	HOMEM		MULHER		TEMPO DE RELACIONAMENTO (ANOS)
	HTLV-1	CPV cópias/10 ⁶ células PBMC	HTLV-1	CPV cópias/10 ⁶ células PBMC	
Casal 1	N	N	P	311.425	26
Casal 2	N	N	P	1.313	21

Nota: P = positivo, N = negativo, CPV = carga proviral.

Em relação à condição de co-infecção com outras doenças infecciosas e comorbidades, como demonstrado na Tabela 28, 24,0% têm co-infecções e 44,6%, comorbidades.

Tabela 28 - Co-infecção e co-morbididades em 101 pacientes portadores de HTLV-1.

Variáveis	N	%
Co-infecção		
Não tem	77	76,0
Sim	24	24,0
Co-morbididade		
Não tem	56	55,4
Sim	45	44,6
Total	101	100,0

As co-infecções mais frequentemente encontradas foram: escabiose (5%); sífilis (4%); hepatite B (3%); hanseníase (2%); HIV (2%); esquistossomose (2%), sendo as demais descritas na Tabela 29.

Tabela 29 - Distribuição de 101 pacientes portadores de HTLV-1 segundo co-infecções.

Variáveis	N	%
Co-infecção		
Não tem	77	76,0
Blenorragia	1	1,0
Erisipela	1	1,0
Escabiose	5	5,0
Esquistossomose	2	2,0
Hanseníase	2	2,0
Hepatite B	3	3,0
Hepatite C	1	1,0
HIV	2	2,0
Infecção urinária	1	1,0
Sífilis	4	4,0
HPV	2	2,0
Total	101	100,0

As co-morbididades mais frequentemente encontradas foram hipertensão arterial sistêmica (HAS), 11,9%, e diabetes melito, 7,9%. Doença neoplásica maligna foi encontrada em 4% dos pacientes: câncer de próstata (1%), câncer de mama (1%), LLC (1%) e LLA (1%), como mostra a Tabela 30.

Analisando a condição clínica de acordo com os diagnósticos classificados em assintomáticos, sintomáticos, LLTA, PET/MAH, possível e provável, dos 101 pacientes descritos na Tabela 31, 54,5% são assintomáticos, 7,9% são sintomáticos, 5,9% tiveram o

diagnóstico de LLTA, 12,9% tiveram diagnóstico de PET/MAH, sendo 14,9%, possível e 3,9% provável. O grupo de pacientes classificados como provável e possível apresenta os sinais e sintomas compatíveis com a classificação de Castro *et al* (2006).

Tabela 30 - Distribuição dos 101 pacientes portadores de HTLV-1 segundo co-morbididades.

Variáveis	N	%
Co-morbididade		
Não tem	56	55,4
Anemia (falciforme/ferropriva)	3	2,9
Artrose	2	1,9
Câncer de próstata	1	1,0
Câncer de mama	1	1,0
Diabetes	8	7,9
Hipertensão	12	11,9
Doença psíquica	2	1,9
Estenose uretral	1	1,0
Neuropatia diabética	1	1,0
Hepatopatia	1	1,0
Infecção urinária	1	1,0
Bexiga neurogênica	1	1,0
Lítase renal	1	1,0
LLA	1	1,0
LLC	1	1,0
Nódulo na mama	1	1,0
Osteopenia	1	1,0
Osteoporose	1	1,0
Sinusite	1	1,0
Bronco-espasmos crônicos	1	1,0
Trombose vascular profunda	1	1,0
Colecistectomia	1	1,0
Varizes (membros inferiores)	1	1,0
Total	101	100,0

Tabela 31 - Distribuição de 101 pacientes portadores de HTLV-1 segundo diagnóstico.

Status clínico	N	%
Assintomático	55	54,5
Sintomático	8	7,9
LLTA	6	5,9
PET/MAH	13	12,9
Provável	4	3,9
Possível	15	14,9
Total	101	100,00

12.5 Níveis de Carga Proviral e Fatores de Risco Associados

A carga proviral dos pacientes foi estratificada em três níveis: baixa, valor <1.000 cópias/10⁶ células PBMC; média, acima de 1.000 a 10.000 cópias/10⁶ células PBMC; e alta, acima de 10.000 cópias/10⁶ células PBMC. A Tabela 32 mostra a distribuição dos pacientes de acordo com os níveis de carga proviral, tendo 54,5% níveis de carga proviral acima de 10.000 cópias/10⁶ células PBMC.

Tabela 32 - Distribuição dos 101 pacientes portadores de HTLV segundo o nível de carga proviral.

Carga proviral (cópias/10 ⁶ células PBMC)	N	%
< 1.000	14	13,9
1.000 a 10.000	32	31,7
> 10.000	55	54,5
Total	101	100,0

Na Tabela 33, são mostrados os dados demográficos, socioeconômicos e os hábitos com a carga proviral, não existindo diferença significativa na associação entre as variáveis da tabela e a carga proviral.

Tabela 33 - Associação de fatores demográficos, socioeconômicos, doenças associadas, hábitos e antecedentes com os níveis de carga proviral.

VARIÁVEIS	CARGA PROVIRAL (cópias/10 ⁶ células PBMC) N = 101						TOTAL	%	p-valor
	> 10.000	%	1.000 a 10.000	%	<1.000	%			
SEXO									
Masculino	18	32,7	10	31,3	8	57,1	36	35,6	0,192
Feminino	37	67,3	22	68,8	6	42,9	65	64,4	
IDADE									
50 anos e mais	29	52,7	16	50,0	8	57,1	53	52,5	0,903
< 50 anos	26	47,3	16	50,0	6	42,9	48	47,5	
ESCOLARIDADE (em anos de estudo)									
≤ 8 anos	39	70,9	16	50,0	7	50,0	62	61,4	0,099
≥ 8 anos	16	29,1	16	50,0	7	50,0	39	38,6	
SITUAÇÃO CONJUGAL									
Com companheiro	36	65,5	23	71,9	13	92,9	72	71,3	0,128
Sem companheiro	19	34,5	9	28,1	1	7,1	29	28,7	
RENDA (em salários mínimos - SM)									
Até 5 SM	42	76,4	27	84,4	11	78,6	80	79,2	0,672
> 5 SM	13	23,6	5	15,6	3	21,4	21	20,8	
DOENÇAS NEUROLÓGICAS NA FAMÍLIA									
Sim	6	10,9	5	15,6	3	21,4	14	13,9	0,56
Não	49	89,1	27	84,4	11	78,6	87	86,1	
DOENÇAS HEMATOLÓGICAS NA FAMÍLIA									
Sim	10	18,2	1	3,1	3	21,4	14	13,9	0,099
Não	45	81,8	31	96,9	11	78,6	87	86,1	
DOENÇAS OUTRAS									
Sim	9	16,4	2	6,3	3	21,4	14	13,9	0,284
Não	46	83,6	30	93,8	11	78,6	87	86,1	
ETILISMO									
Sim	17	30,9	10	31,3	6	42,9	33	32,7	0,681
Não	38	69,1	22	68,8	8	57,1	68	67,3	
BANHOS DE RIO									
Sim	32	58,2	16	50,0	7	50,0	55	54,5	0,713
Não	23	41,8	16	50,0	7	50,0	46	45,5	
RELAÇÃO SEXUAL									
Sim	37	67,3	24	75,0	13	92,9	74	73,3	0,149
Não	18	32,7	8	25,0	1	7,1	27	26,7	
Total geral	55	100,0	32	100,0	14	100,0	101	100,0	

Na Tabela 34, evidenciou-se que, dentre os 101 indivíduos analisados, 54,5% foram considerados assintomáticos do ponto de vista de *status* clínico, apresentando uma carga proviral média de 53.600 cópias/10⁶ células PBMC, com um alto desvio-padrão, variando de 50 ao maior, 485.543 cópias/10⁶ células PBMC. Ao comparar a carga proviral média dos assintomáticos com os outros grupos de sintomáticos, LLTA, PET/MAH, provável e possível, foi demonstrado que a carga proviral dos portadores de LLTA foi 1,2 vez maior; a dos pacientes com PET/MAH foi 2,1 vezes maior; a dos prováveis, 1,1 vez maior; e a dos possíveis, 1,4 vez maior do que a dos assintomáticos.

Quando se observa a carga proviral média segundo o *status* clínico (*vide* Tabela 35), verifica-se que os pacientes de PET/MAH apresentam a maior carga proviral média, chegando a 112,5% a mais do que a verificada entre os assintomáticos.

Tabela 34 - Distribuição dos 101 pacientes portadores de HTLV-1 de acordo com o *status* clínico e a média e a mediana da carga proviral.

<i>Status</i> clínico	CARGA PROVIRAL (cópias/10 ⁶ células PBMC)						
	n	Mediana	Média	Desvio-padrão	CV %	Limite Inferior	Limite Superior
Assintomática	55	7.703,0	53.600,5	105.527,8	196,9	50,0	485.543,0
Sintomática	8	34.497,5	32.951,6	19.045,2	57,8	1.643,0	60.998,0
LLTA	6	12.723,0	64.180,3	121.959,3	190,0	25,0	310.558,0
PET/MAH	13	18.695,0	113.904,7	281.289,6	247,0	50,0	1.029.520,0
Provável	4	37.840,0	51.203,0	60.575,7	118,3	205,0	128.927,0
Possível	15	21.379,0	98.087,9	213.721,9	217,9	1.076,0	805.494,0

Nota: CV – coeficiente de variação

Diferentemente da carga proviral média, em que se verificam situações de *status* clínico cujo valor supera a carga proviral dos assintomáticos, a carga proviral mediana de todos os outros *status* clínicos caracterizados por sintomáticos, LLTA, PET/MAH, provável e possível apresenta valores significativamente maiores do que a carga proviral mediana dos assintomáticos. A observação da carga proviral mediana como melhor parâmetro, que sugere a maior intensidade de carga viral nos pacientes sintomáticos, LLTA, PET/MAH, quando comparado com a carga viral mediana dos assintomáticos, pode ter relação com o fato da alta dispersão da carga proviral dos pacientes analisados, constatado pelo alto coeficiente de variação mostrado na Tabela 34, o que reduz o poder explicativo da carga proviral média. Visto que diferente do valor mediano, a média é extremamente influenciada pela dispersão e por valores extremos (valores mínimos muito baixos e valores máximos muito altos).

Os dados observados nesta série (Tabela 35) demonstram, de um modo geral, que a carga proviral média verificada entre as mulheres é quase duas vezes maior que a verificada entre os homens. Observa-se uma predominância de desenvolvimento de enfermidades associadas, tais como a LLTA, PET/MAH definitiva, provável e possível, em mulheres. Dos 38 afetados por LLTA e PET/MAH em vários estágios, 30 (78,9%) são do sexo feminino e 8

(21,1%) são do sexo masculino. Ao comparar a carga proviral média entre as mulheres e os homens, as pacientes de LLTA apresentam 4,1 vezes o valor encontrado para pacientes do sexo masculino e, nas patologias inflamatórias PET/MAH, apresentam 2,4 vezes; os prováveis, 332 vezes; e os possíveis, 1,1 vez, mostrando que as mulheres têm uma maior carga proviral média que os homens. Também se pode concluir que as mulheres desenvolvem com maior frequência as enfermidades associadas, possivelmente em decorrência da carga proviral elevada, como fator de risco importante.

Dentre o grupo de assintomáticos, existe uma maior frequência entre mulheres, 31 (56,3%), e com carga proviral 1,9 vezes maior do que os homens. Só no caso do grupo do *status* clínico sintomático é que a carga proviral média dos homens, a partir da observação desta série, supera a das mulheres em 1,6 vezes.

Tabela 35 - Carga proviral média de acordo com o *status* clínico nos sexos masculino e feminino.

<i>Status</i> clínico	CARGA PROVIRAL (MÉDIA) (cópias/10 ⁶ células PBMC)					
	N	Masculino e Feminino	N	Masculino	N	Feminino
Assintomático	55	53.600,5	24	34.971,2	31	68.023,2
Sintomático	8	32.951,6	4	40.323,0	4	25.580,3
LLTA	6	64.180,3	1	17.888,0	5	73.438,8
PET/MAH	13	113.904,7	1	49.297,0	12	119.288,7
Provável	4	51.203,0	1	205,0	3	68.202,3
Possível	15	98.087,9	5	89.883,0	10	102.190,3
Total	101	66.867,5	36	42.150,2	65	80.557,0

Na Figura 25, observa-se a distribuição gráfica dos níveis da carga proviral em cópias por 10⁶ células PMBC, mostrando uma dispersão em alguns pontos entre os pacientes assintomáticos, LLTA, PET/MAH e possíveis.

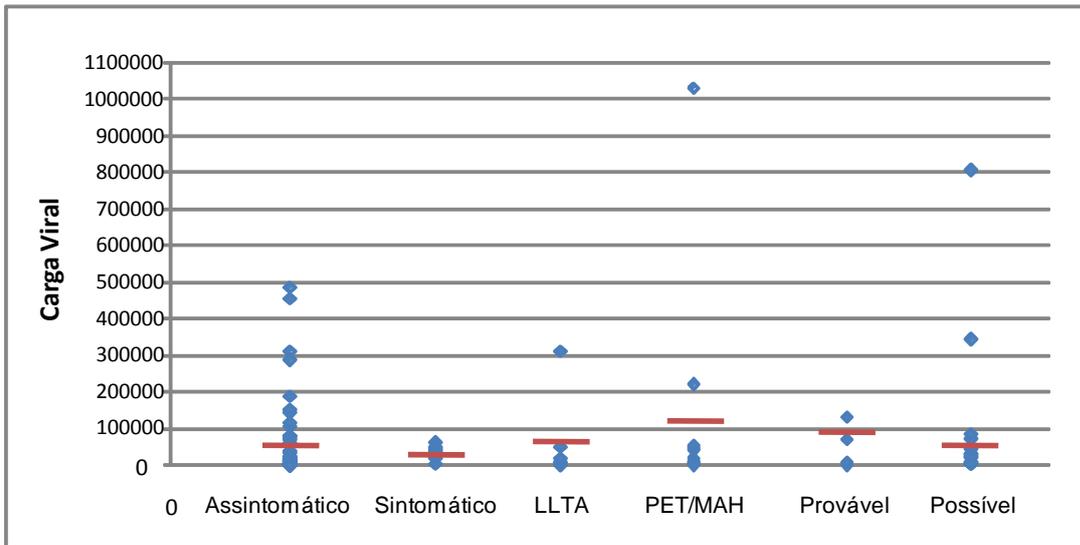


Figura 25: Distribuição dos 101 pacientes por classificação de doença em função da carga proviral (cópias/10⁶ células PBMC).

Na Figura 26, a distribuição da carga proviral é expressa em escala logarítmica em relação às idades “mais de 50 anos” e “até 50 anos”. Nota-se que a média da carga proviral foi mais elevada em pacientes com mais de 50 anos.

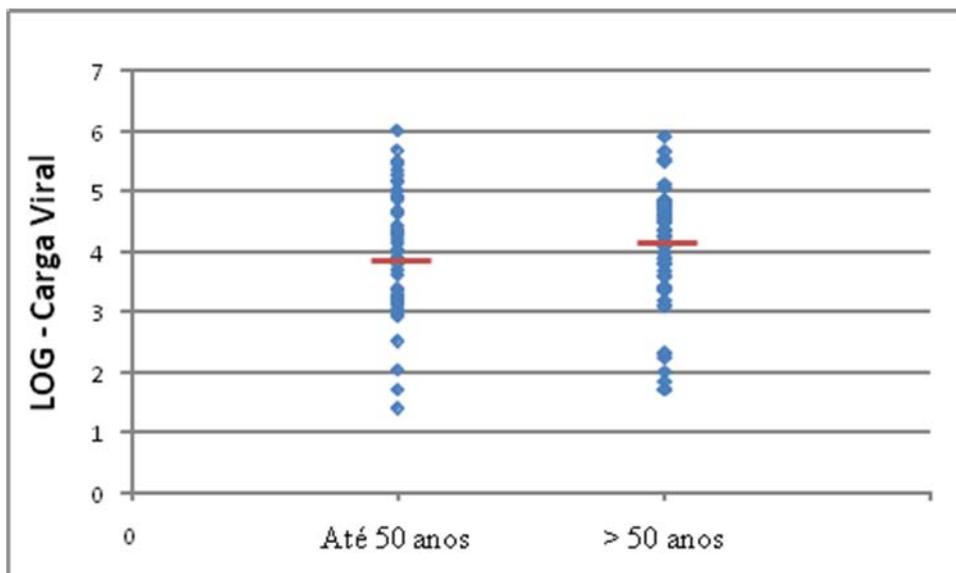


Figura 26: Distribuição dos 101 pacientes em função dos logaritmos da carga proviral e da idade.

As manifestações mais frequentes entre os pacientes estão apresentadas na Figura 26. Destacam-se como principais sintomas e sinais, aqueles relativos às conseqüências de processo inflamatório induzido pelo HTLV-1, tais como: dores musculares, disestesias, parestesias, constipação, hiperreflexia, marcha alterada/quedas frequentes, impotência, urgência urinária, incontinência urinária, dor lombar.

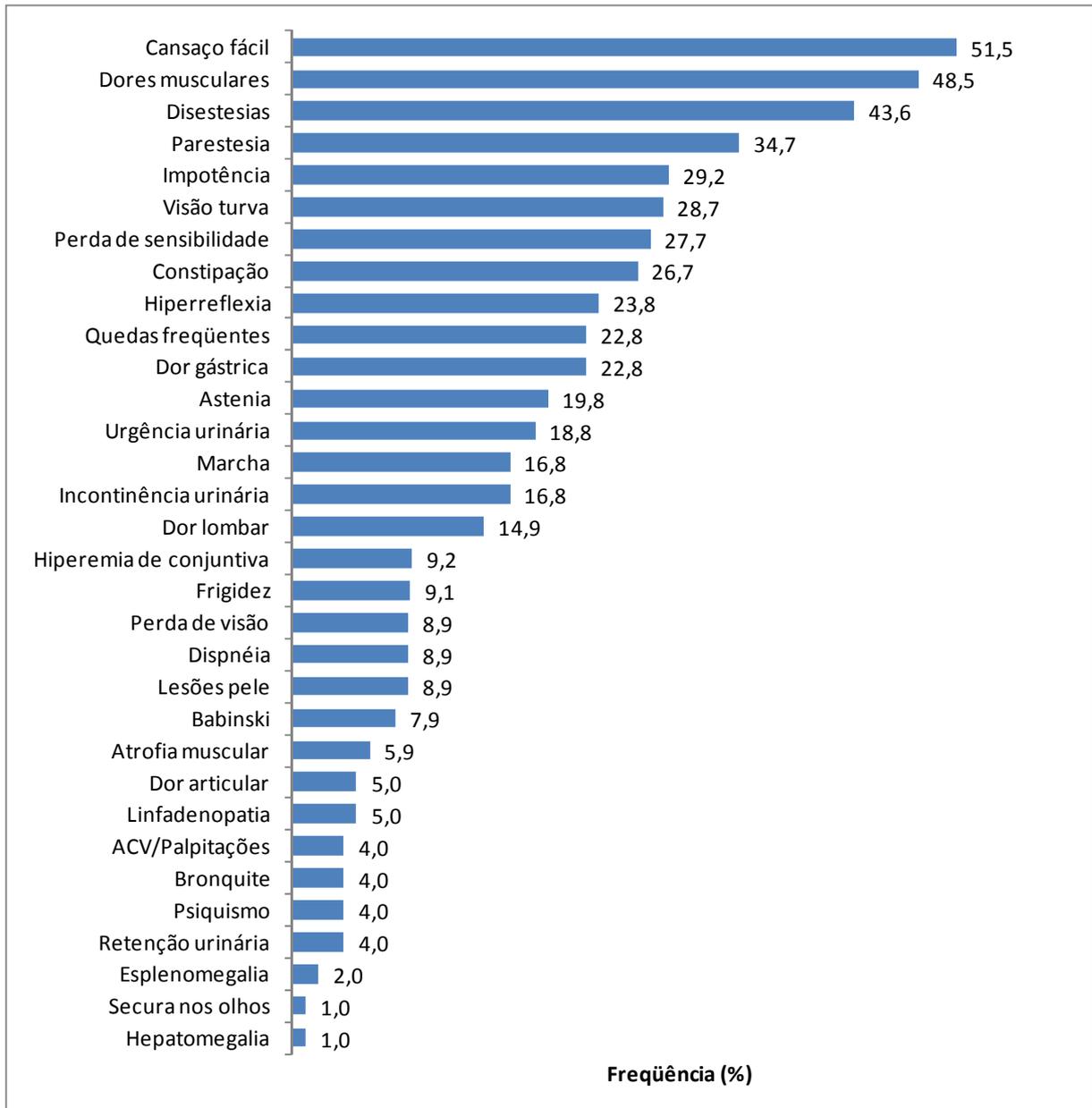


Figura 27: Frequência das queixas relatadas pelos pacientes portadores de HTLV-1.

Em relação às variáveis correspondentes às manifestações clínicas, não foram encontradas diferenças estatísticas significativas na associação destas à carga proviral (Tabela 36). Entretanto, observando de forma agrupada os sintomas relacionados ao desenvolvimento de doenças neurológicas, tais como, alteração de marcha/quedas freqüentes, dores lombares, frigidez, impotência, disestesias, dormências, parestesias, dores nos MMSS e MMII, é possível afirmar que a freqüência destas manifestações é maior no grupo que tem a carga proviral acima de 10.000 cópias/10⁶ células PBMC).

Tabela 36 - Associação entre variáveis clínicas, sinais e sintomas dos 101 pacientes com os níveis de carga proviral.

VARIÁVEIS	CARGA PROVIRAL (cópias/10 ⁶ células PBMC)						p-valor
	> 10.000		1.000 a 10.000		<1.000		
	N	%	N	%	N	%	
ASTENIA							
Sim	13	23,6	6	18,8	1	7,1	0,378
Não	42	76,4	26	81,2	13	92,9	
QUEDAS FREQUENTES							
Sim	15	27,3	6	18,8	2	14,3	0,472
Não	40	72,7	26	81,2	12	85,7	
MARCHA ALTERADA							
Sim	10	18,2	5	15,6	5	14,3	0,486
Não	45	81,8	27	84,4	12	85,7	
VISÃO TURVA							
Sim	17	30,9	10	31,3	2	14,3	0,437
Não	38	69,1	22	68,7	12	85,7	
SECURA NOS OLHOS							
Sim	1	1,82	0	0	0	0	0,655
Não	54	98,18	32	100	14	100	
PERDA DA VISÃO							
Sim	4	7,3	4	12,5	1	7,1	0,878
Não	51	92,7	28	87,5	13	92,9	
HIPEREMIA							
Sim	5	9,1	1	3,1	0	0	0,314
Não	50	90,9	31	96,9	14	100,0	
ACV/PALPITAÇÕES							
Sim	3	5,5	1	3,1	0	0,0	0,619
Não	52	94,5	31	96,9	14	100,0	
DOR GÁSTRICA							
Sim	14	25,5	7	21,9	2	14,3	0,665
Não	41	74,5	25	78,1	12	85,7	
DISPNEIA							
Sim	4	7,3	3	9,4	2	14,3	0,708
Não	51	92,7	29	90,6	12	85,7	
DOR LOMBAR							
Sim	9	16,4	6	18,8	0	0,0	0,231
Não	46	86,3	26	81,2	14	100,0	
DISESTESIAS/DORMÊNCIA							
Sim	25	45,5	14	43,8	5	35,7	0,806
Não	30	54,5	18	56,3	9	64,3	

(continua)

Tabela 36 - Associação entre variáveis clínicas, sinais e sintomas dos 101 pacientes com os níveis de carga proviral.

VARIÁVEIS	CARGA PROVIRAL (cópias/10 ⁶ células PBMC)						p-valor
	> 10.000		1.000 a 10.000		<1.000		
	N	%	N	%	N	%	
(conclusão)							
PARESTESIAS							
Sim	19	34,5	12	37,5	4	28,6	0,842
Não	36	65,5	20	62,5	10	71,4	
FRAQUEZA MMII							
Sim	10	18,2	5	15,6	2	14,3	0,918
Não	45	81,8	27	84,4	12	85,7	
DORES ARTICULARES							
Sim	3	5,4	1	3,1	1	7,1	0,819
Não	52	94,5	31	96,9	13	92,9	
DORES MUSCULARES MMSS							
Sim	16	29,1	8	25,0	4	28,6	0,916
Não	39	70,9	24	75,0	10	71,4	
DORES MUSCULARES MMII							
Sim	29	52,7	15	46,9	5	35,7	0,510
Não	26	47,3	17	53,1	9	64,3	
ATROFIA MUSCULAR							
Sim	5	9,1	1	3,1	0	0	0,314
Não	50	90,9	31	96,9	14	100,0	
PSIQUISMO							
Sim	3	5,5	1	3,1	0	0	0,619
Não	52	94,5	31	96,9	14	100,0	
HEPATOMEGALIA							
Sim	1	1,8	0	0	0	0	0,655
Não	54	98,2	32	100	14	100	
LINFADENOPATIA							
Sim	4	7,3	1	3,1	0	0	0,452
Não	51	92,7	31	96,9	14	100	
HIPERREFLEXIA							
Sim	15	27,3	8	25,0	1	7,1	0,281
Não	40	72,7	24	75,0	13	92,9	
CONSTIPAÇÃO							
Sim	15	27,3	9	28,1	3	21,4	0,496
Não	40	72,7	23	71,9	11	78,6	
BABINSKI							
Sim	5	9,1	3	9,4	0	0	0,496
Não	50	90,9	29	90,6	14	100,0	
RETENÇÃO URINÁRIA							
Sim	2	3,6	1	3,1	1	7,1	0,799
Não	53	96,4	31	96,9	13	92,9	
INCONTINÊNCIA URINÁRIA							
Sim	12	21,8	5	15,6	0	0	0,146
Não	43	78,2	27	84,4	14	100,0	
URGÊNCIA URINÁRIA							
Sim	10	18,2	8	25,0	1	7,1	0,356
Não	45	81,8	24	75,0	13	92,9	
Total geral	55	100,0	32	100,0	14	100,0	

Observando mais especificamente as manifestações relativas à doença neurológica — impotência; frigidez; hiperreflexia; sinal de Babinski; urgência, incontinência e retenção urinária —, a maior frequência desses sintomas foi encontrada entre os pacientes com PET/MAH, provável e possível, com carga proviral acima de 10.000 cópias/10⁶ células PBMC. Não foi mostrada associação estatisticamente significativa entre os níveis da carga proviral e as manifestações de impotência e frigidez (Tabelas 37 e 38).

Tabela 37 - Associação entre impotência sexual e os níveis de carga proviral em 36 pacientes.

VARIÁVEIS	CARGA PROVIRAL (cópias/10 ⁶ células PBMC)						p-valor
	> 10.000		1.000 a 10.000		até 1.000		
	N	%	N	%	N	%	
IMPOTÊNCIA							
Não	9	31,1	7	24,1	13	44,8	0,446
Sim	1	14,3	1	14,3	5	71,4	

Tabela 38 - Associação entre frigidez sexual e os níveis de carga proviral (cópias/10⁶ células PBMC) em 65 pacientes.

VARIÁVEIS	CARGA PROVIRAL (cópias/10 ⁶ células PBMC)						p-valor
	>10.000		1.000 a 10.000		<1.000		
	N	%	N	%	N	%	
FRIGIDEZ							
Sim	3	60,0	2	40,0	0	0	0,752
Não	34	56,7	20	33,3	6	10,0	

Dentre os pacientes que apresentaram hiperreflexia, 83,3% apresentaram *status* clínico de doença inflamatória, PET/MAH, provável e possível; e 62,5% tinham a carga proviral maior que 10.000 cópias/10⁶ células PBMC, conforme indicado na Tabela 39.

Tabela 39 - Frequência de hiperreflexia e associação com a carga proviral e o *status* clínico de 24 pacientes.

Status clínico	CARGA PROVIRAL (cópias/10 ⁶ células PBMC)						N	%
	> 10.000		1.000 a 10.000		<1.000			
	N	%	N	%	N	%		
Assintomático	0	0	1	100,0	0	0	1	4,2
Sintomático	1	100,0	0	0	0	0	1	4,2
LLTA	0	0	0	0	0	0	0	0
PET/MAH	7	58,3	4	33,3	1	8,4	12	50,0
Provável	2	100,0	0	0	0	0	2	8,3
Possível	5	62,5	3	37,5	0	0	8	33,3
Total	15	62,5	8	33,3	1	4,2	24	100,0

O sinal de Babinski foi encontrado em 8 pacientes, todos com PET/MAH definitiva (66,7%) e 33,3% com provável e possível, achado característico de doença inflamatória, não sendo identificado em nenhum outro grupo, como mostrado na Tabela 40.

Nas Tabelas 41 e 42 estão descritos os sintomas de urgência e incontinência urinária e cabe ressaltar que foram identificados em pacientes classificadas como assintomáticas, 3/17 e 3/19, respectivamente, todas do sexo feminino. Outras causas podem ser responsáveis pelo achado no sexo feminino, não só a doença inflamatória secundária ao HTLV-1. Dos pacientes que apresentaram incontinência urinária, 70,6% têm a carga proviral maior que 10.000 cópias/10⁶ células PBMC (Tabela 43).

Tabela 40 - Frequência de sinal de Babinski e associação com a carga proviral e o *status* clínico de 8 pacientes.

<i>Status</i> clínico	CARGA PROVIRAL (cópias/10 ⁶ células PBMC)						N	%
	> 10.000		1.000 a 10.000		<1.000			
	N	%	N	%	N	%		
Assintomático	0	0	0	0	0	0	0	0
Sintomático	0	0	0	0	0	0	0	0
LLTA	0	0	0	0	0	0	0	0
PET/MAH	4	66,7	2	33,3	0	0	6	75,0
Provável	1	100,0	0	0	0	0	1	12,5
Possível	0	0	1	100,0	0	0	1	12,5
Total	5	62,5	3	37,5	0	0	8	100,0

Tabela 41 - Frequência de urgência urinária e associação com a carga proviral e o *status* clínico de 19 pacientes.

<i>Status</i> clínico	CARGA PROVIRAL (cópias/10 ⁶ células PBMC)						N	%
	> 10.000		1.000 a 10.000		<1.000			
	N	%	N	%	N	%		
Assintomático	1	33,3	2	66,7	0	0	3	15,8
Sintomático	0	0	1	100,0	0	0	1	5,3
LLTA	0	0	0	0,0	0	0	0	0
PET/MAH	6	75,0	2	25,0	0	0	8	42,1
Provável	1	33,3	1	33,3	1	33,3	3	15,8
Possível	2	50,0	2	50,0	0	0	4	21,0
Total	10	52,6	8	42,1	1	5,2	19	100,0

Tabela 42 - Frequência de incontinência urinária e associação com a carga proviral e o *status* clínico de 17 pacientes.

<i>Status</i> clínico	CARGA PROVIRAL (cópias/10 ⁶ células PBMC)						N	%
	> 10.000		1.000 a 10.000		<1.000			
	N	%	N	%	N	%		
Assintomático	2	66,7	1	33,3	0	0	3	17,6
Sintomático	1	100,0	0	0	0	0	1	6,0
LLTA	0	0	0	0	0	0	0	0
PET/MAH	6	75,0	2	25,0	0	0	8	47,0
Provável	1	50,0	1	50,0	0	0	2	11,8
Possível	2	66,7	1	33,3	0	0	3	17,6
Total	12	70,6	5	29,4	0	0	17	100,0

A retenção urinária foi um achado infrequente, tendo sido identificada em quatro pacientes, todos com a PET/MAH definitiva e em todos os níveis de carga proviral (Tabela 43).

Tabela 43 - Frequência de retenção urinária e associação com a carga proviral e o *status* clínico de quatro pacientes.

<i>Status</i> clínico	CARGA PROVIRAL (cópias/10 ⁶ células PBMC)						N
	> 10.000		1.000 a 10.000		<1.000		
	N	%	N	%	N	%	
Assintomático	0	0	0	0	0	0	0
Sintomático	0	0	0	0	0	0	0
LLTA	0	0	0	0	0	0	0
PET/MAH	1	33,3	1	33,3	1	33,3	3
Provável	1	100,0	0	0	0	0	1
Possível	0	0	0	0	0	0	0
Total	2	50,0	1	25,0	1	25,0	4

12.6 Análise dos Testes Bioquímicos, Imunológicos, Hematológicos e Parasitários dos Pacientes HTLV-1

12.6.1 Testes bioquímicos e imunológicos

A Tabela 44 mostra os testes bioquímicos e imunológicos. Não foi demonstrada diferença estatisticamente significativa na associação entre alteração dos analitos descritos e a carga proviral. Cabe ressaltar que a beta-2 microglobulina, marcador de processos inflamatórios, apresentou-se em 19% dos pacientes no grupo total e em 24,4% no grupo de carga proviral maior que 10.000 cópias/10⁶ células PBMC; e a DHL, marcador de *turnover* de células, em 30,5% em todos os pacientes e 35,3% no grupo com carga proviral maior que 10.000 cópias/10⁶ células PBMC. Houve uma elevada frequência de glicemia alterada (37,2% dos pacientes).

Dentre os marcadores imunológicos, chama atenção a frequência de FAN alterado em 20,7% dos analisados, primordialmente entre aqueles com carga proviral maior que 10.000 cópias/10⁶ células PBMC, mostrado na Tabela 45. Em relação ao marcador de processos inflamatórios, a proteína C reativa ultra-sensível apresentou-se alterada em 20,7% dos pacientes investigados (Tabela 45).

Tabela 44 - Associação entre testes bioquímicos e imunológicos e os níveis de carga proviral.

(continua)

VARIÁVEL	CARGA PROVIRAL (cópias/10 ⁶ células PBMC)						Total	%	p-valor
	> 10.000	%	1.000 a 10.000	%	<1.000	%			
BETA 2 MICROGLOBULINAS									
Alterado	11	24,4	2	7,4	3	25,0	16	19,0	0,173
Normal	34	75,6	25	92,6	9	75,0	68	81,0	
Total	45	100,0	27	100,0	12	100,0	84	100,0	
CÁLCIO									
Alterado	1	1,9	2	6,7	0	0	3	3,2	0,388
Normal	51	98,1	28	93,3	13	100,0	92	96,8	
Total	52	100,0	30	100,0	13	100,0	95	100,0	
ÁCIDO ÚRICO									
Alterado	4	7,7	3	10,3	1	8,3	8	8,6	0,919
Normal	48	92,3	26	89,7	11	91,7	85	91,4	
Total	52	100,0	29	100,0	12	100,0	93	100,0	
CREATININA									
Alterado	7	13,5	5	16,7	2	15,4	14	14,7	0,922
Normal	45	86,5	25	83,3	11	84,6	81	85,3	
Total	52	100,0	30	100,0	13	100,0	95	100,0	

Tabela 44 - Associação entre testes bioquímicos e imunológicos e os níveis de carga proviral (conclusão)

VARIÁVEL	CARGA PROVIRAL (cópias/10 ⁶ células PBMC)						Total	%	p-valor
	> 10.000	%	1.000 a 10.000	%	<1.000	%			
DEHIDROGENASE LÁTICA									
Alterado	18	35,3	8	25,8	3	23,1	29	30,5	0,545
Normal	33	64,7	23	74,2	10	76,9	66	69,5	
Total	51	100,0	31	100,0	13	100,0	95	100,0	
FÓSFORO									
Alterado	4	7,7	0	0	1	7,7	5	5,2	0,284
Normal	48	92,3	31	100,0	12	92,3	91	94,8	
Total	52	100,0	31	100,0	13	100,0	96	100,0	
GLICOSE									
Alterado	18	35,3	14	46,7	3	23,1	35	37,2	0,310
Normal	33	64,7	16	53,3	10	76,9	59	62,8	
Total	51	100,0	30	100,0	13	100,0	94	100,0	
AST									
Alterado	4	7,8	3	9,7	1	8,3	8	8,5	0,959
Normal	47	92,2	28	90,3	11	91,7	86	91,5	
Total	51	100,0	31	100,0	12	100,0	94	100,0	
ALT									
Alterado	7	13,7	5	16,1	2	16,7	14	14,9	0,94
Normal	44	86,3	26	83,9	10	83,3	80	85,1	
Total	51	100,0	31	100,0	12	100,0	94	100,0	
URÉIA									
Alterado	3	5,9	0	0	1	7,7	4	4,3	0,360
Normal	48	94,0	30	100,0	12	92,3	90	95,7	
Total	51	100,0	30	100,0	13	100,0	94	100,0	
FOSFATASE ALCALINA									
Alterado	0	0	0	0	0	0	0	0	
Normal	50	100,0	30	100,0	12	100,0	92	100,0	
Total	50	100,0	30	100,0	12	100,0	92	100,0	

Tabela 45 - Associação entre marcadores de processos inflamatórios e auto-imunes e os níveis de carga proviral.

(continua)

VARIÁVEL	CARGA PROVIRAL (cópias/10 ⁶ células PBMC)						Total	%	p-valor
	> 10.000	%	1.000 a 10.000	%	<1.000	%			
ANTICORPOS ANTI-DNA									
Alterado	0	0	0	0	0	0	0	0	
Normal	13	100,0	5	100,0	0	0	18	100,0	
Total	13	100,0	5	100,0	0	0	18	100,0	
ANTIESTREPTOLISINA-O									
Alterado	1	7,7	1	14,3	0	0	2	9,1	0,794
Normal	12	92,3	6	85,7	2	100,0	20	90,9	
Total	13	100,0	7	100,0	2	100,0	22	100,0	
FATOR ANTINUCLEAR (FAN)									
Alterado	6	20,7	1	7,7	1	33,3	8	17,8	0,465
Normal	23	79,3	12	92,3	2	66,7	37	82,2	
Total	29	100,0	13	100,0	3	100,0	45	100,0	

Tabela 45 - Associação entre marcadores de processos inflamatórios e auto-ímmunes e os níveis de carga proviral.

(conclusão)

VARIÁVEL	CARGA PROVIRAL (cópias/10 ⁶ células PBMC)						Total	%	p-valor
	> 10.000	%	1.000 a 10.000	%	<1.000	%			
LATEX, FATOR REUMATÓIDE									
Alterado	2	8,0	2	16,7	0	0	4	10,0	0,595
Normal	23	92,0	10	83,3	3	100,0	36	90,0	
Total	25	100,0	12	100,0	3	100,0	40	100,0	
PROTEÍNA C REATIVA-ULTRA-SENSÍVEL									
Alterado	3	18,8	2	20,0	1	33,3	6	20,7	0,847
Normal	13	81,3	8	80,0	2	66,7	23	79,3	
Total	16	100,0	10	100,0	3	100,0	29	100,0	
WAALER ROSE									
Alterado	0	0	1	50,0	1	100,0	2	13,3	0,004
Normal	12	100,0	1	50,0	0	0	13	86,7	
Total	12	100,0	2	100,0	1	100,0	15	100,0	

Na Tabela 46, foi observado aumento da gamaglobulina em 40% dos pacientes, sendo mais acentuada a alteração nos pacientes com carga proviral maior que 10.000 cópias/10⁶ células PBMC. Não foi demonstrada diferença estatisticamente significativa.

Tabela 46 - Avaliação da eletroforese das proteínas em associação com a carga proviral em 90 pacientes.

VARIÁVEL	CARGA PROVIRAL (cópias/10 ⁶ células PBMC)						N	%	p-valor
	> 10.000	%	1.000 a 10.000	%	<1.000	%			
ALBUMINA									
Alterado	0	0	2	7,1	0	0	2	2,2	0,103
Normal	50	100,0	26	92,9	12	100,0	88	97,8	
ALFA 1									
Alterado	5	10,0	0	0,0	2	16,7	7	7,8	0,133
Normal	45	90,0	28	100,0	10	83,3	83	92,2	
ALFA 2									
Alterado	2	4,0	1	3,6	2	16,7	5	5,5	0,195
Normal	48	96,0	27	96,4	10	83,3	85	94,5	
BETA									
Alterado	7	14,0	1	3,6	3	25,0	11	12,2	0,140
Normal	43	86,0	27	96,4	9	75,0	79	87,8	
GAMA									
Alterado	22	44,0	10	35,7	4	33,3	36	40,0	0,680
Normal	28	56,0	18	64,3	8	66,7	54	60,0	
Total	50	100,0	28	100,0	12	100,0	90	100,0	

12.6.2 Análise dos parâmetros hematológicos

A avaliação dos hemogramas e reticulócitos está demonstrada nas Tabelas 47 e 48. Dentre todos os parâmetros analisados, houve uma diferença estatisticamente significativa na correlação dos leucócitos e CHCM com a carga proviral. Houve alteração em 19/98 (19,4%) dos leucócitos. Quanto à análise dos linfócitos, 46/97 (47,4%) dos pacientes apresentaram alterações, sendo que, no grupo com carga proviral maior que 10.000 cópias/10⁶ células PBMC, resultou 28/54 (51,9%); no grupo entre 1.000 e 10.000 cópias/10⁶ células PBMC, foi de 14/31 (45,2%); e, no grupo < 1.000, 4/12 (33,3%). Em relação à presença de linfócitos atípicos, a prevalência foi de 7/98 (7,1%). No que se refere aos eosinófilos, 17,3% dos pacientes apresentaram alteração de elevação, distribuídos sem diferenças significativas entre os três níveis da carga proviral. Não houve diferença estatisticamente significativa na correlação entre a carga proviral e os demais parâmetros do hemograma e reticulócitos.

Tabela 47 - Associação entre os resultados dos parâmetros do hemograma e os níveis de carga proviral em 98 pacientes.

(continua)

VARIÁVEL	CARGA PROVIRAL (cópias/10 ⁶ células PBMC)						N	%	p-valor
	> 10.000	%	1.000 a 10.000	%	< 1.000	%			
Eritrócitos									
Alterado	9	16,7	6	19,4	4	30,8	19	19,4	0,513
Normal	45	83,3	25	80,6	9	69,2	79	80,6	
Total	54	100,0	31	100,0	13	100,0	98	100,0	
Hemoglobina									
Alterado	14	25,9	11	35,5	6	46,2	31	31,6	0,317
Normal	40	74,1	20	64,5	7	53,8	67	68,4	
Total	54	100,0	31	100,0	13	100,0	98	100,0	
Hematócrito									
Alterado	6	11,1	3	9,7	4	30,8	13	13,3	0,133
Normal	48	88,9	28	90,3	9	69,2	85	86,7	
Total	54	100,0	31	100,0	13	100,0	98	100,0	
VCM									
Alterado	4	7,4	5	16,1	1	7,7	10	11,1	0,419
Normal	50	92,6	26	83,9	12	92,3	88	88,9	
Total	54	100,0	31	100,0	13	100,0	98	100,0	
HCM									
Alterado	15	27,8	10	32,3	3	23,1	28	28,6	0,812
Normal	39	72,2	21	67,7	10	76,9	70	71,4	
Total	54	100,0	31	100,0	13	100,0	98	100,0	
CHCM									
Alterado	1	1,9	5	16,1	1	7,7	7	7,1	< 0,05
Normal	53	98,1	26	83,9	12	92,3	91	92,9	
Total	54	100,0	31	100,0	13	100,0	98	100,0	

Tabela 47 - Associação entre os resultados dos parâmetros do hemograma e os níveis de carga proviral em 98 pacientes.

(conclusão)

VARIÁVEL	CARGA PROVIRAL (cópias/10 ⁶ células PBMC)						N	%	p-valor
	> 10.000	%	1.000 a 10.000	%	< 1.000	%			
RDW									
Alterado	1	1,9	1	3,2	2	15,4	4	4,1	0,082
Normal	53	98,1	30	96,8	11	84,6	94	95,9	
Total	54	100,0	31	100,0	13	100,0	98	100,0	
Leucócitos									
Alterado	6	11,1	11	35,5	2	15,4	19	19,4	< 0,05
Normal	48	88,9	20	64,5	11	84,6	79	80,6	
Total	54	100,0	31	100,0	13	100,0	98	100,0	
Segmentados									
Alterado	22	40,7	9	29,0	3	23,1	34	34,7	0,352
Normal	32	59,3	22	71,0	10	76,9	64	65,3	
Total	54	100,0	31	100,0	13	100,0	98	100,0	
Eosinófilos									
Alterado	10	18,5	4	12,9	3	23,1	17	17,3	
Normal	44	81,5	27	87,1	10	76,9	81	82,7	0,678
Total	54	100,0	31	100,0%	13	100,0	98	100,0	
Linfócitos									
Alterado	28	51,9	14	45,2	4	33,3	46	47,4	
Normal	26	48,1	17	54,8	8	66,7	51	52,6	0,485
Total	54	100,0	31	100,0	12	100,0	97	100,0	
Linfócitos Atípicos									
Alterado	2	3,7	4	12,9	1	7,7	7	7,1	
Normal	52	96,3	27	87,1	12	92,3	91	92,9	0,283
Total	54	100,0	31	100,0	13	100,0	98	100,0	
Monócitos									
Alterado	6	11,1	2	6,5	1	7,7	9	9,2	0,758
Normal	48	88,9	29	93,5	12	92,3	89	90,8	
Total	54	100,0	31	100,0	13	100,0	98	100,0	
Plaquetas									
Alterado	2	3,7	3	9,7	0	0	5	5,1	0,323
Normal	52	96,3	28	90,3	13	100,0	93	94,9	
Total	54	100,0	31	100,0	13	100,0	98	100,0	

Tabela 48 - Associação entre reticulócitos e os níveis de carga proviral em 85 pacientes.

RETICULÓCITOS	CARGA PROVIRAL (cópias/10 ⁶ células PBMC)						p-valor		
	> 10.000	%	1.000 a 10.000	%	<1.000	%	Total	%	
Alterado	7	15,2	5	16,7	0	0	12	14,1	0,430
Normal	39	84,8	25	83,3	9	100,0	73	85,9	
Total	46	100,0	30	100,0	9	100,0	85	100,0	

12.6.3 Análise imunofenotípica dos linfócitos

A análise da imunofenotipagem dos linfócitos foi realizada em 14 pacientes que apresentaram linfocitose maior que 40%. Na Tabela 49, observa-se que 50% dos pacientes avaliados apresentaram CD 25 maior que 15%, critério utilizado para avaliação do diagnóstico da LLTA (POMBO-DE-OLIVEIRA; CARVALHO; LOUREIRO, 1996), dos quais cinco tiveram o diagnóstico da LLTA (Tabela 49).

Tabela 49: Resultados da imunofenotipagem de 14 pacientes.

PACIENTE (abreviatura dos nomes)	CD 2	CD 3	CD 3M	CD 4	CD 5	CD 8	CD 25	CD 38	CD 45	HLADR	CD 3/CD 19	CD 4/CD 8	CD 25/CD 38
LCL	89,12%	71,76%		30,92%		43,15%	N	60,04%		25,57%	4,18%	N	N
MIA			72,85%	32,34%		37,73%	8,39%	39,74%		84,84%		N	N
ELS		71,13%	43,37%		31,42%		N	60,04%		27,41%		N	N
MLS	87,07%	82,72%	75,09%	86,82%		12,53%	61,62%	55,53%	96,37%				
RBS				50,56%		22,89%	22,33%	77,05%	30,73%	7,74%			N
IGS		84,38%	53,04%		28,96%		7,89%	69,30%		25,04%	N	N	N
SGS		72,96%	18,47%			56,06%	35,88%	61,38%		49,32%	N		10,38%
WTS		71,54%	47,59%			39,37%	25,69%	45,45%		29,96%	N	N	6,70%
MRS	98,34%		98,64%	96,68%	94,40%	N	82,80%	58,15%	99,98%				N
NMS	P		P	P	P	P	5,29%	P	P				N
MPJM		80,86%		57,54%		23,25%	17,28%	61,44%		24,59%	N	N	5,07%
MCC		80,03%		61,93%		15,69%	8,60%	60,17%		16,80%		N	N
DFS		87,61%		70,71%		16,68%	45,26%	18,57%		41,21%	N	N	N
AC				P	P	N			P	P			

Nota: N = negativo P = positivo

12.6.4 Avaliação da infecção por parasitas

A presença de parasitas foi verificada em 18/60 (30%) dos pacientes, entretanto não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos e a carga proviral (Tabela 50). Os helmintos mais frequentes foram *Strongyloides stercoralis* (6,7%), seguidos de *Enterobius vermicularis* (3,3% dos pacientes). Os protozoários mais frequentes foram: *Endolimax nana* (20,0%), *Entamoeba coli* (10,0%), seguidos de *Entamoeba histolytica/E. dispar* e *Iodamoeba bütschlii*, ambos com 3,3%, como exposto nas Tabelas 50, 51 e 52.

Tabela 50 - Associação entre os resultados do parasitológico e os níveis de carga proviral em 60 pacientes.

PARASITOLÓGICO	CARGA PROVIRAL (cópias/10 ⁶ células PBMC)						Total	%	p-valor
	> 10.000		1.000 a 10.000		< 1.000				
		%		%		%			
Positivo	10	31,3	4	19,0	4	57,1	18	30,0	0,158
Negativo	22	68,8	17	81,0	3	42,9	42	70,0	
Total	32	100,0	21	100,0	7	100,0	60	100,0	

Tabela 51 - Distribuição da frequência de helmintos em 60 pacientes.

HELMINTOS	POSITIVOS	%	NEGATIVOS	%	TOTAL	%
Helmintos	6	10,0	54	90,0	60	100,0
<i>Strongyloides stercoralis</i>	4	6,7	56	93,3	60	100,0
<i>Enterobius vermicularis</i>	2	3,3	58	96,7	60	100,0

Tabela 52 - Distribuição da frequência de protozoários em 60 pacientes.

PROTOZOÁRIOS	POSITIVOS	%	NEGATIVOS	%	TOTAL	%
PROTOZOÁRIOS	16	26,7	44	73,3	60	100,0
<i>Endolimax nana</i>	12	20,0	48	80,0	60	100,0
<i>Entamoeba coli</i>	6	10,0	54	90,0	60	100,0
<i>E. histolytica / E. dispar</i>	2	3,3	58	96,7	60	100,0
<i>Iodamoeba bütschlii</i>	2	3,3	58	96,7	60	100,0

Não houve correlação estatisticamente significativa entre positividade para protozoários e carga proviral (Tabela 53)

Tabela 53 - Associação entre a presença de protozoários e os níveis de carga proviral em 60 pacientes.

PROTOZOÁRIO	CARGA PROVIRAL (cópias/10 ⁶ células PBMC)						N	%	p-valor
	> 10.000		1.000 a 10.000		< 1.000				
		%		%		%			
Positivo	8	25,0	5	23,8	3	42,9	16	26,7	0,417
Negativo	24	75,0	16	76,2	4	57,1	44	73,3	
Total	32	100,0	21	100,0	7	100,0	60	100,0	

Não houve diferença estatisticamente significativa entre a presença de *Strongyloides stercoralis* e o nível de carga proviral (tabela 54).

Tabela 54 - Distribuição da presença de helmintos de acordo com os níveis de carga proviral em 60 pacientes.

HELMINTOS	CARGA PROVIRAL (cópias/10 ⁶ células PBMC)						N	%	p-valor
	> 10.000		1.000 a 10.000		< 1.000				
		%		%		%			
<i>Strongyloides stercoralis</i>	3	9,4	0	0	1	14,3	4	6,7	0,272
<i>Enterobius vermicularis</i>	2	6,3	0	0	0	0	2	3,3	
Negativo	27	84,3	21	100,0	6	85,7	54	90,0	
Total	32	100,0	21	100,0	7	100,0	60	100,0	

12.7 Estudo Radiológico

Os 15 pacientes que realizaram radiografia de tórax em posições ântero-posterior não apresentaram alterações pulmonares.

13 DISCUSSÃO

A infecção pelo retrovírus HTLV-1 causa ao portador vários problemas, desde as dificuldades no diagnóstico laboratorial, na identificação do paciente verdadeiramente portador da infecção, na evolução clínica, com riscos permanentes de desenvolvimento de doenças associadas, até a inexistência de um tratamento que proponha a cura ou controle da proliferação do retrovírus no organismo humano. No Brasil, a via de identificação dos indivíduos infectados pelo HTLV-1/2 tem sido primordialmente através da doação de sangue (BRASIL, 1993) ou através da triagem pré-natal, tornada obrigatória após promulgação de lei no Estado de Minas Gerais (MINAS GERAIS, 2008) ou por iniciativas isoladas de secretarias estaduais de saúde, como no Mato Grosso do Sul (cf. DAL FABRO et al., 2008; FIGUEIRÓ-FILHO et al., 2005), ou por secretarias municipais de saúde, nas cidades do Cabo-PE e em projeto-piloto em três maternidades da cidade do Recife-PE.

A identificação inicial do portador do HTLV é realizada através de testes sorológicos de triagem pelo método de Elisa. Os resultados reagentes necessitam de confirmação, que deve ser pelo método de WB, e a identificação da presença do vírus pela técnica da PCR qualitativa, com a discriminação do subtipo do retrovírus, diferenciando o tipo 1 do 2.

Um número significativo de pacientes analisados, 34,2%, não confirmou a infecção através dos testes moleculares da PCR qualitativa, indicando que existe uma alta sensibilidade para os testes de triagem, Elisa, e uma baixa especificidade. Como a grande maioria dos indivíduos identificados é proveniente de uma população considerada saudável, os doadores de sangue, seus familiares e gestantes, é fundamental adotarmos uma seqüência para o diagnóstico laboratorial (algoritmo), capaz de contemplar um conjunto de testes laboratoriais que evitem o resultado falso-positivo, assim como o falso-negativo. Nesse sentido, alguns pesquisadores propuseram que o algoritmo para o diagnóstico laboratorial para identificação da infecção contemplasse dois diferentes métodos de Elisa, como teste de triagem, com princípio e composição antigênicas diversas (CATERINO-DE-ARAÚJO et al., 1998; JACOB et al., 2008; JACOB et al., 2007).

A definição final dos pacientes avaliados foi realizada através de medidas de validade (sensibilidade, especificidade e valores preditivos) e de reprodutibilidade (teste de

concordância de KAPPA e de concordância simples) entre os vários testes laboratoriais empregados, cujos resultados serão discutidos a seguir.

O teste sorológico Elisa apresentou uma alta sensibilidade em relação aos demais, ficando a média em 97,8%. Destaca-se a sensibilidade em relação ao WB, estabelecida em 98,8%. No que se refere à especificidade, os valores encontrados foram mais baixos, ficando a média em 20,3%. Vale ressaltar que a especificidade em relação ao WB não pode ser calculada por ausência de resultados não reagentes concordantes.

Em relação aos resultados obtidos pelo WB, a média da sensibilidade ficou em 97,1%, merecendo destaque a sensibilidade em relação à PCR, atingindo 98,2%. Quanto à especificidade, só houve concordância em relação a resultados negativos na comparação entre WB e PCR, ficando estabelecida em 4,2%.

O teste molecular da PCR qualitativa, no tocante à sensibilidade em relação aos demais, apresentou uma sensibilidade média de 77%, destacando-se a sensibilidade de 84,9% em relação à carga proviral. A média da especificidade foi de 74,1%, ressaltando-se a carga proviral, que foi de 88,9%.

A quantificação da carga proviral em relação aos demais testes apresentou uma média de sensibilidade de 89,4%, destacando-se a taxa de 97,1% em relação à PCR. A média da especificidade foi estabelecida em 53,5%. Na correlação com o WB, não houve resultados negativos concordantes, impossibilitando o cálculo da especificidade.

O teste ideal deve apresentar 100,0% de sensibilidade e de especificidade, desempenho difícil de identificar entre os vários testes, pois, à medida que um aumento da sensibilidade ocorre freqüentemente, a especificidade é reduzida. Logo, o teste a ser utilizado deve obedecer a critérios que auxiliem alcançar os objetivos desejados, ou seja, definir verdadeiramente a presença da infecção e o subtipo do retrovírus.

O resultado do valor preditivo positivo que revelou maior segurança foi obtido na comparação entre a PCR tendo como padrão ouro a carga proviral (97,1%). Entretanto, o valor preditivo negativo mais fidedigno foi obtido na comparação entre Elisa, tendo como padrão ouro a PCR, que foi de 83,3%. O teste de KAPPA mais concordante foi obtido na comparação entre PCR e carga proviral, analisados tanto como teste alternativo quanto como

padrão ouro, verificando-se um valor de 0,61, sendo considerado uma boa concordância. Essa análise da concordância entre os testes foi fundamental na definição da amostra a ser analisada, identificando com muita fidedignidade os portadores do HTLV-1. Vários estudos demonstraram a discrepância entre indivíduos WB indeterminado e a não-confirmação pelo método da PCR qualitativa, tais como Caterino-de-Araújo et al (1998), que analisaram amostras de pacientes HIV soropositivas, dos quais 4,3% eram indeterminados para HTLV-1/2; e somente 25% deles, positivos para HTLV-2 pela PCR. Alguns pesquisadores relataram uma alta prevalência de perfis indeterminados nos trópicos com os resultados da PCR para HTLV negativos. Estes resultados levam à hipótese de existirem outras etiologias ou ter havido um contato com um protótipo do vírus, podendo interferir nos resultados dos métodos de Elisa e WB (YAO *et al.*, 2006).

A comunicação da infecção pelo HTLV-1/2 ao indivíduo é muito impactante, levando-o a um elevado nível de ansiedade, insegurança e dúvidas quanto ao seu estado de saúde, ao seu comportamento sexual futuro e ao tratamento. Portanto, essa comunicação deve acontecer tão-somente após a completa elucidação do diagnóstico sorológico e molecular da infecção.

A presença do HTLV-1 foi predominante (97,1%) entre os casos estudados, atribuindo-se a essa população um maior risco de adoecimento (FURUKAWA et al., 2003; MANNIS; HISADA; GRENADE, 1999; MURPHY et al., 1991). Um perfil de subtipos do HTLV-1/2 semelhante ao descrito foi encontrado no Estado de Minas Gerais: entre 343 soropositivos, 334 (97,4%) eram HTLV-1 e 9 (2,6%) eram HTLV-2 (CATALAN-SOARES et al., 2004).

As características demográficas do grupo em estudo mostraram que a maioria é do sexo feminino e de idade avançada, semelhante ao descrito na literatura, que indica uma predominância de soropositividade entre as mulheres mais velhas (DOURADO et al., 2003; MOXOTO et al., 2007; MURPHY et al., 1991). A média da carga proviral foi mais elevada em pacientes com idade acima de 50 anos. A situação conjugal aponta para um grupo de 72,3% com companheiro, e a grande maioria com baixa renda e escolaridade, características associadas à maior prevalência para o HTLV-1 em estudos conduzidos na cidade de Salvador-BA (DOURADO et al., 2003). A maioria dos pacientes analisados (74,2%) é procedente do Recife e Região Metropolitana, e 22,8%, do interior do Estado e de outros estados, indicando

que a infecção está mais presente na capital, próxima ao litoral, fato que ocorre também em Salvador-BA. Em estudo realizado por Alcântara et al, demonstrou-se que a infecção se propaga do litoral para o interior (ALCÂNTARA et al., 2006).

A baixa escolaridade, baixa renda e aparência fisicamente constatada de afro-descendentes predominam entre os pacientes. A população em estudo apresentou 33,7% de etilismo, e não houve nenhum paciente relacionado com uso de drogas injetáveis. Chama a atenção que 54,5% dos pacientes afirmaram ter tomado banhos de rio em alguma fase da vida, porém esse dado não está diretamente correlacionado à maior frequência de esquistossomose, que foi identificada em dois casos.

A grande maioria refere ser sexualmente ativa, e o grupo de pacientes estudados tem como característica o comportamento heterossexual e de parceiros únicos em 92,3% dos casos. O maior número de parceiros sexuais é um fator de risco para a infecção pelo HTLV-1, sendo mais desfavorável às mulheres que aos homens, devido à direção da infecção (MURPHY et al., 1989a). Moxoto *et al* (2007) demonstraram que o número de parceiros sexuais entre as mulheres soropositivas para HTLV-1, em Salvador-BA, foi de 6,1 parceiros em média, sendo maior do que entre as mulheres soronegativas.

Estudos têm demonstrado alta prevalência da infecção entre familiares dos indivíduos soropositivos para HTLV-1, especialmente em famílias que têm portadores da PET/MAH ou LLTA (POMBO-DE-OLIVEIRA et al., 2001). Dentre os familiares da série de casos, em 58,3% foi identificada a presença do vírus, mais elevada que a demonstrada em Minas Gerais, 25,9% determinada em uma coorte semelhante ao grupo ora estudado (CATALAN-SOARES et al., 2004) e semelhante à encontrada na cidade de Salvador, 43,5% entre familiares de soropositivos (MASCARENHAS-BATISTA et al., 2006). Com relação às mães submetidas aos testes, 61,5% resultaram positivas, sendo que, em uma das famílias, houve transmissão em três gerações: mãe, filha e neta. Entre os parceiros sexuais, a soroprevalência foi de 59,4%, resultado muito semelhante ao encontrado em Salvador-BA, 54,4% (MASCARENHAS-BATISTA et al., 2006), enquanto em São Paulo-SP foi demonstrada uma prevalência de 28% entre os cônjuges (PERINA GOMES et al., 2006). Dentre os filhos testados, 9,5% foram positivos, taxa de prevalência semelhante à encontrada em estudo conduzido na Guiana Francesa, que foi de 9,7% (URETA-VIDAL et al., 1999). Em relação

aos irmãos dos soropositivos, 77,8% dos testados foram positivos. Este estudo mostra que existe agregação familiar, caracterizada por seis famílias com pacientes com PET/MAH, sendo irmãos, mãe e filhos positivos e com doença neurológica. Uma das famílias tem a positividade demonstrada na mãe, nas duas filhas e na neta, que teve uma doença neoplásica maligna — LLA —, cuja relação causal com o HTLV-1 não foi encontrada. Outros trabalhos brasileiros têm sugerido a agregação familiar entre indivíduos soropositivos, como o conduzido entre portadores de LLTA com 12% dos filhos dos pacientes soropositivos (CATALAN-SOARES et al., 2004; LOUREIRO et al., 1994b; MASCARENHAS-BATISTA et al., 2006; POMBO-DE-OLIVEIRA et al., 2001).

A transmissão horizontal tem um importante papel no grupo estudado, sendo, no grupo de 18 casais analisados, 61% concordantes, com positividade homem–mulher; e 39% discordantes, 28% homem positivo e 11% mulher positiva, reproduzindo achados anteriores em estudos no Recife, onde 48,7% mulheres foram positivas (LOUREIRO et al., 1995c). Um casal discordante em que a mulher é positiva e tem alta carga proviral (311.425 cópias/10⁶ células PBMC) não tendo transmitido o vírus para o parceiro sexual vem a reforçar a hipótese de a transmissão ser principalmente na direção homem–mulher (CHEN et al., 1991; KAPLAN et al., 1996; MURPHY et al., 1989a). Estudos afirmam que existe uma baixa eficiência da transmissão mulher–homem, porém situações nas quais o homem apresenta úlceras no pênis e sífilis podem aumentar o risco de contaminação (MURPHY et al., 1989a). Outra situação apresentada no ambulatório de HTLV do Hospital Hemope foi um doador soropositivo cuja mãe, na investigação epidemiológica, foi negativa e negava ter feito transfusão de sangue. Ao testar a sua parceira sexual, resultou positiva e, na investigação do restante da sua família, dois irmãos e a sua mãe foram positivos, demonstrando uma agregação familiar. Ao ser interrogado sobre as práticas sexuais, o casal afirmou adotar como prevenção de gravidez relações sexuais durante a menstruação, prática que facilita o contato com o vírus, por envolver líquidos com células em contato com os órgãos. Portanto, a análise da direção da transmissão envolve muitos fatores, entre eles a presença do anticorpo anti-tax — proteína reguladora do vírus, que indica um maior risco da transmissão viral para as parceiras sexuais (CHEN et al., 1991) —, a carga proviral, as práticas sexuais adotadas e a co-infecção com outras DSTs. A constatação de que não houve diferença significativa na carga proviral média dos homens entre os grupos de casais concordantes (grupo I) e discordantes (grupo II) apontam para outras causas além da carga proviral que podem influenciar na

transmissão entre parceiros sexuais, tais como diferentes práticas sexuais, idade da parceira, DST, anticorpo anti-tax.

Dos 66 pacientes que informaram terem sido amamentados, 7 (10,6%) foram por mãe-de-leite, sinalizando que essa é outra importante via de transmissão na nossa população. Cabe ressaltar que, no Recife, foi identificada, entre as gestantes, uma soropositividade para o HTLV-1 de 0,5% (LOUREIRO et al., 1995b), significando que 1 entre cada 200 gestantes podem ter o vírus. A identificação de gestantes infectadas durante o pré-natal se constitui em uma importante estratégia para o controle da disseminação desses vírus, desde que aliada a medidas de prevenção da transmissão vertical, como, por exemplo, a suspensão do aleitamento materno (DAL FABBRO et al., 2008). A transmissão horizontal também desempenha um importante papel, especialmente na direção homem–mulher; sendo assim, políticas públicas que incentivem o uso de barreiras à transmissão da infecção devem ser priorizadas (CARNEIRO-PROIETTI; CATALAN-SOARES, 2005; CATALAN-SOARES et al., 2006).

Esses dados chamam a atenção para a necessidade da investigação epidemiológica na família a partir do caso-índice, com o objetivo de identificar todos os infectados e promover a intervenção na perpetuação da transmissão do retrovírus através das gerações, com aconselhamento e medidas preventivas.

Desde 1993, os indivíduos infectados têm sido identificados através da doação de sangue, sendo uma importante porta de entrada dos pacientes na rede de assistência à saúde (BRASIL, 1993). A transfusão de sangue foi um fator de risco significativo para a transmissão do HTLV-1, principalmente se aquela tiver ocorrido antes de 1994, quando a triagem para HTLV se tornou obrigatória nos hemocentros brasileiros.

Foi evidenciada uma alta frequência de co-infecções, incluindo a estrogiloidíase, outras parasitoses e escabiose. Esse achado foi publicado na literatura, mostrando uma correlação entre os pacientes HTLV-1 soropositivos e maior susceptibilidade para doenças infecciosas (ARAÚJO et al., 1998; MURPHY et al., 1999). As bases biológicas que esclarecem a maior susceptibilidade à infecção não estão bem claras, entretanto alterações na imunidade foram identificadas (BANGHAM et al., 1999; MURPHY et al., 2004).

No grupo estudado, foi mostrada, em 9,9% dos pacientes, a presença de DSTs, que, segundo Murphy *et al* (1989a), representam um fator de risco para a infecção por HTLV-1. Araújo *et al* (1998) demonstraram, em estudos de levantamento nacional com cinco centros brasileiros de tratamento da PET/MAH-HTLV-1 positivo, que 30,6% dos pacientes tinham história prévia de DST. A alta frequência de DST pode indicar ter sido um dos fatores de risco para a aquisição da infecção entre os pacientes.

No tocante à presença de parasitas, 30% dos pacientes apresentaram alguma infecção, sendo 6,7% infectados por *Strongyloides stercoralis* e 20% por *Endolimax nana* — protozoário mais freqüente —, não havendo diferença em relação aos níveis de carga proviral. A estrongiloidíase foi descrita como um fator de risco para os infectados por aumentar a carga proviral (WATTEL *et al.*, 1996). A carga proviral média entre os pacientes parasitados foi 102.453 cópias/10⁶ células PBMC (286.426 a 895), sendo cerca de duas vezes maior do que a carga proviral média dos assintomáticos. A paciente que cursa com a maior carga proviral (286.426 cópias/10⁶ células PBMC) é do sexo feminino e possui uma estrongiloidíase crônica, persistente e resistente ao tratamento.

O *Strongyloides stercoralis*, ao co-infectar um paciente com HTLV-1, tem uma resposta imunológica modificada contra os antígenos parasitários. A alta produção de interferon-gama observada em pacientes com essa co-infecção diminui a produção de IL-4, IL-5, IL-13 e IgE, moléculas que participam da defesa do organismo contra a infecção por helmintos. Alterações da resposta imune contra o *Strongyloides stercoralis*, ineficácia das drogas antiparasitárias, não eliminando os parasitas, são os principais responsáveis por hiperinfecção, levando à estrongiloidíase disseminada em pacientes com o HTLV-1 (CARVALHO; PORTO, 2004). Santos *et al* (2006) relataram um caso de estrongiloidíase fatal em uma paciente portadora de PET/MAH na cidade de Salvador-BA. Outro estudo conduzido em Lima, no Peru, para avaliar a presença do vírus HTLV-1 em hiperinfecção por estrongiloidíase demonstrou uma prevalência de 85,7% (18 de 21) entre os pacientes que tinham essa hiperinfecção (GOTUZZO *et al.*, 1999). Esses relatos constatarem que o HTLV-1 é o principal fator de risco para desenvolvimento de estrongiloidíase severa.

Ao longo da assistência no ambulatório de HTLV do Hospital Hemope, a frequência de infecção do parasita tem diminuído. Em 1997, Loureiro *et al* (1997) evidenciaram uma

freqüência entre os infectados pelo HTLV-1 acompanhados no ambulatório de 25,6% de co-infecção pelo *Strongyloides stercoralis*. Arruda *et al* (2001) evidenciaram, em população desse serviço, positividade de 13,8% entre os infectados. No atual estudo, em 2006–2007, foram encontrados 6,7% dos pacientes com estrogiloidíase. Na prática clínica, a identificação e o tratamento dessa infecção constituem-se em alguns dos objetivos do acompanhamento periódico dos pacientes, reduzindo o risco de desenvolvimento de doenças associadas, tais como a LLTA ou doenças inflamatórias (SATOH *et al.*, 2002) ou hiperinfecção pelo parasita (GOTUZZO *et al.*, 1999; SANTOS *et al.*, 2006; SATOH *et al.*, 2002).

Outra co-infecção importante verificada neste estudo foi a escabiose, que ocorreu em 5% da população analisada. A associação da infecção pelo HTLV-1 e a sarna norueguesa, que é uma variante rara da infecção por escabiose comum (sarna comum), é atualmente aceita como tendo uma relação causal direta com o desenvolvimento de LLTA (RENGIFO-PINEDO *et al.*, 2007). No ambulatório de HTLV do Hospital Hemope, foi acompanhado ao longo de três anos um paciente HTLV-1 soropositivo do sexo masculino, de 47 anos, que tinha sarna de repetição, extremamente refratária ao tratamento convencional. Desenvolveu um quadro clínico agudo caracterizado por massas tumorais por todo o corpo (linfadenopatia), leucocitose importante com células atípicas, indo a óbito com a suspeita diagnóstica de desenvolvimento de uma LLTA. Esse relato não foi publicado anteriormente pela ausência dos dados laboratoriais que comprovassem a doença neoplásica maligna, entretanto vale a pena chamar a atenção para o problema, desde que é a infecção mais comum entre os pacientes desta série de casos. Esse paciente não participou da amostra analisada.

Nesta série de casos, duas co-morbidades chamam a atenção: a leucemia linfóide crônica (LLC) de uma paciente que foi inicialmente identificada como soropositiva em uma doação de sangue, anterior ao diagnóstico da leucemia; e a leucemia linfóide aguda (LLA) de uma paciente pertencente a uma família com soropositividade da avó à mãe e tia. A LLC é uma patologia que atinge as células linfóides B, enquanto o HTLV-1 tem como característica a infecção de células T.

Na literatura, existe um relato de um caso de LLC em um paciente proveniente de área não endêmica para HTLV-1, cuja presença do DNA proviral do HTLV-1 pela PCR, usando

primers tax, foi identificada em linfócitos de sangue periférico do paciente (STARK et al., 2003). Outro caso que também merece destaque é o da paciente portadora de LLA, 8 anos, filha e neta de portadoras de HTLV-1. A relação causal entre a positividade para o HTLV-1 e as patologias neoplásicas linfóides, tais como a LLA e a LLC, não pode ser comprovada nesses dois pacientes.

Na série de casos analisados, 4% dos pacientes apresentaram co-morbidades de doença neoplásica maligna, tais sejam: LLC, LLA, câncer de próstata e câncer de mama. Murphy et al (2004) demonstraram uma incidência de 2% de doença neoplásica maligna não hematológica entre os portadores de HTLV-1. Uma incidência aumentada de câncer entre os portadores de HTLV-1, especialmente aqueles provocados por vírus, foi demonstrada em uma coorte hepatite C-HTLV-1 positiva japonesa (STUVER et al., 1996). Esses dados não foram reproduzidos em nenhuma outra coorte acompanhada mundialmente, além da possível influência da co-infecção com HCV na elevada taxa de desenvolvimento de doença hepática maligna (MURPHY et al., 2004).

A detecção da carga proviral pela técnica da PCR em tempo real é considerada relevante no monitoramento do número de células sanguíneas periféricas infectadas e na avaliação da propensão às enfermidades associadas ao HTLV-1. O presente estudo evidenciou que, dentre os indivíduos avaliados, 54,5% foram considerados assintomáticos do ponto de vista clínico, apresentando uma carga proviral média de 53.600 cópias/ 10^6 células PBMC, com um alto desvio-padrão, indo de 50 a 485.543 cópias/ 10^6 células PBMC. Ao comparar a carga proviral dos assintomáticos com os outros grupos de LLTA, PET/MAH, provável e possível, o resultado demonstrou que a carga proviral dos portadores de LLTA foi 1,2 vez maior; a dos portadores de PET/MAH, 2,1 vezes maior; a dos prováveis 1,1 vezes maior; e a dos possíveis, 1,4 vezes maior do que a dos assintomáticos. Em publicações de estudos de coortes prospectivas, inicialmente assintomáticas, a carga proviral dos pacientes portadores de PET/MAH foi observada como maior do que a dos assintomáticos, o que foi confirmado neste estudo. Entretanto, os estudos demonstram que a carga proviral dos portadores de PET/MAH é 16 vezes maior que a dos assintomáticos (NAGAI et al., 1998), 5 vezes maior (HASHIMOTO et al., 1998), 14 vezes maior (KUBOTA et al., 1993), 17 vezes maior (MANN; HISADA; GRENADE, 1999), 14 vezes maior em estudo realizado em Salvador-BA (OLAVARRIA et al., 2006), bem mais elevadas do que o encontrado na casuística de

Pernambuco. Um estudo brasileiro desenvolvido em São Paulo comparou 45 indivíduos assintomáticos com 44 portadores de PET/MAH e encontrou uma diferença significativa entre a carga proviral dos dois grupos, sendo a carga proviral média dos portadores de PET/MAH 2,5 vezes maior que a dos assintomáticos (MONTANHEIRO et al., 2005). Esse resultado assemelha-se ao encontrado neste estudo. Muitos pacientes assintomáticos apresentam uma carga proviral maior do que os portadores de PET/MAH e LLTA, assim como os possíveis e prováveis. A carga proviral desempenha um papel muito importante no desenvolvimento da patologia inflamatória relacionada ao HTLV-1. Dessa forma, esse achado entre aqueles considerados clinicamente assintomáticos nos leva a refletir sobre o critério clínico de acompanhamento, já que a apresentação de sintomas pode não estar necessariamente associada ao valor da carga proviral. Foi demonstrado que a CD 4 expressando a proteína tax pode ter um papel nesse achado, dado que essa célula libera um maior nível de interferon-gama, o que pode explicar a patogênese do PET/MAH (FURUKAWA et al., 2003). Em recente publicação, Bangham (2008) observou que 0,25 a 2% dos infectados pelo HTLV-1 poderão desenvolver a PET/MAH.

As mais recentes pesquisas sobre a patogênese da infecção do HTLV-1, retrovírus previamente descrito como latente, comprovam que de fato é uma infecção ativa e persistente, mesmo em pacientes assintomáticos. Os linfócitos T citotóxicos (CTL) são células envolvidas na imunidade celular, antígeno-específicas e capazes de lisar células infectadas pelo HTLV-1. A resposta do CTL específico para HTLV-1 tem um papel crítico em limitar a replicação do HTLV-1 *in vivo*. As primeiras pesquisas indicaram que a resposta do CTL ao HTLV-1 era bastante eficaz em pacientes com PET/MAH, entretanto o mesmo foi encontrado em portadores assintomáticos da infecção posteriormente. A resposta do CTL tem diferenças geneticamente determinadas, que impacta nas diferenças observadas dos riscos para desenvolvimento da doença inflamatória PET/MAH e no nível da carga proviral (BANGHAM, 2008).

Sabouri *et al* (2008) demonstraram que a eficiência da resposta do CTL ao HTLV-1 é refletida na expressão de algumas moléculas: perforinas, granzimas e CD 107, que normalmente aumentam significativamente a atividade lítica dessas células. Os autores encontraram uma frequência aumentada de células CTL negativos para essas moléculas co-estimulatórias, tanto em portadores assintomáticos do HTLV-1 como em pacientes com

PET/MAH. Existe um equilíbrio dinâmico entre o hospedeiro e o vírus, no qual a frequência e o estado de diferenciação de células T vírus-específicas são ambos, a causa e o efeito, em relação ao nível da carga proviral. Essa complexidade dinâmica leva à difícil distinção entre a causa e o efeito: por exemplo, nos pacientes com PET/MAH, Sabouri *et al* (2008) descreveram que a perforina dos CTL está diminuída, esse fato pode acontecer por causa da alta estimulação em função da defesa do organismo contra as altas cargas provirais ou a alta carga proviral resulta do baixo índice da perforina nos CTL ou podem ser ambos os mecanismos (BANGHAM, 2008; SABOURI *et al.*, 2008; TOULZA *et al.*, 2008).

Como o desenvolvimento de doença é muito fortemente influenciado pelo componente genético do HLA, foi proposto que alguns alelos, como o HLA-A*02, estão associados a uma proteção contra a PET/MAH, levando à redução da carga proviral em assintomáticos (JEFFERY *et al.*, 1999). Sabouri *et al* (2008) encontraram uma correlação inversa entre a carga proviral e o percentual de perforina positiva em células CD 8+, quando analisados os portadores assintomáticos da infecção com alelo HLA*02.

Entre indivíduos infectados, estima-se que 3% a 5% venham a desenvolver a LLTA, desde que existam algumas condições predisponentes, ou seja, que a infecção exista há mais de 30 anos e tenha sido adquirida em fase precoce da vida (CLEGHORN *et al.*, 1995; LOUREIRO *et al.*, 2004; MANNS; BLATTNER, 1991). Entre os pacientes com LLTA, foi encontrada uma média de carga proviral de 64.180 cópias/10⁶ células PBMC, com uma variação de 25 a 310.558 cópias/10⁶ células PBMC. Em pacientes portadores de LLTA crônica, foi identificada uma maior carga proviral em estudo realizado no NIH, reflexo de um aumento da resposta imune, enquanto que os classificados como Linfoma/LLTA tiveram baixa carga proviral (MANNS *et al.*, 1999). No grupo estudado, a paciente classificada como *smoldering* apresentou a maior carga proviral (310.558 cópias/10⁶ células PBMC), provavelmente pelo mesmo mecanismo. A carga proviral determinada em pacientes com LLTA também pode ser usada como um marcador de quantificação das células infectadas pelo vírus, importante no acompanhamento dos pacientes (KAMIHIRA *et al.*, 2003).

Analisando as variáveis clínicas, apesar de não ter havido uma diferença estatisticamente significativa, foi identificado que a maior frequência dos sinais e sintomas está relacionada com os pacientes com maior carga proviral, especialmente os que se referem

à expressão de processo inflamatório decorrente da atividade do vírus, tais como: dores lombares, disestesias e dormências, parestesias, dores musculares em membros inferiores, hiperreflexia, incontinência e urgência urinária, impotência e frigidez. A carga proviral elevada predispõe o paciente a doenças inflamatórias, tais como a PET/MAH (BANGHAM et al., 1999; OLINDO et al., 2005; TAYLOR et al., 1999).

Não foi encontrada uma correlação estatisticamente significativa com os parâmetros bioquímicos e imunológicos. Entretanto, ao analisarmos isoladamente dois parâmetros a (beta-2-microglobulina e a DHL), identificamos 19% e 30,5% de alterados, apresentando uma maior frequência entre os de carga proviral mais elevada. A proteína C reativa, apesar de ter sido testada em poucos pacientes, mostrou-se elevada em 31,2% dos pacientes. Os parâmetros, beta-2-microglobulina e proteína C reativa, expressam sinais de processos inflamatórios em fase aguda, e a DHL, o *turnover* dos linfócitos e a replicação viral indiretamente (CHATURVEDI et al., 2007).

Cabe relatar um caso de um paciente de 18 anos, do sexo masculino, que cursa com elevação da amilase sérica, cerca de quatro vezes o valor normal; em várias ocasiões, resultou cerca de 600 UI/L (valor normal até 150 UI/L), ao longo de dois anos. O paciente foi totalmente investigado no propósito de identificar a etiologia desse achado, entretanto não foi encontrada uma justificativa para essa alteração. A carga proviral do paciente é elevada, 70.000 cópias/10⁶ células PBMC. Uma possível explicação para o achado é um processo de proliferação de células infectadas persistente, levando a distúrbio na resposta imune, infiltração de linfócitos em pâncreas e desregulação na produção de citocinas, decorrente da atividade proviral do HTLV-1, levando a uma desordem inflamatória, do tipo pancreatite, com conseqüente elevação da amilase. Até o momento desta revisão de literatura, não foi encontrado registro sobre a associação de hiperamilasemia/pancreatite crônica à infecção pelo HTLV-1.

Analisando os parâmetros hematológicos, foi encontrada uma correlação estatisticamente significativa entre a alteração dos leucócitos e a carga proviral. Foram identificados 7,1% dos pacientes com linfócitos atípicos, diferindo de uma coorte na Jamaica que apresentou 45,7% de anormalidades nos linfócitos (CHATURVEDI et al., 2007) e do estudo conduzido por Taylor, que demonstrou 3,1% de atípicos (TAYLOR et al., 1999). Em

relação aos eosinófilos, 18,4% apresentaram alteração, porém não houve diferença em relação à carga proviral. Esse achado não foi reproduzido em outros estudos de coorte que observaram valores normais para os eosinófilos (TAYLOR et al., 1999; CHATURVEDI et al., 2007). O aumento de eosinófilos pode estar relacionado à presença de co-infecção, especialmente a estrogiloidíase, ou ao próprio processo de leucemogênese. Plumelle et al (1997) sugeriram que hipereosinofilia afeta o prognóstico da leucemia associada ao HTLV-1. A eosinofilia persistente e sem causa definida pode ser um indicador de progressão de doença neoplásica maligna, a LLTA (UTSUNOMIYA et al., 2007). Portanto, os pacientes que apresentam essa alteração devem fazer um acompanhamento com testes moleculares que identifiquem monoclonalidade de células precocemente.

No que se refere à análise fenotípica dos linfócitos, foram testados 14 pacientes que apresentaram persistência de linfócitos acima de 40%. Os marcadores de ativação linfocitária CD25 foram expressos acima de 15% em 50% dos pacientes, CD38 em 92,8% e HLA-DR em 60%. Os resultados alterados foram essencialmente nos pacientes diagnosticados de LLTA de acordo com os critérios de Levine *et al* (1991).

Com relação à presença de fatores de risco, já descritos na literatura, foram identificados, entre os pacientes examinados neste estudo, a presença de *Strongyloides stercoralis* em 6,9% deles e história e diagnóstico de sífilis em 4%.

Finalizando, fica evidente a importância da inclusão, na política nacional de saúde, da questão relativa à prevenção, ao diagnóstico e ao tratamento dos portadores do retrovírus HTLV. É importante a mobilização da sociedade por meio de campanhas educativas de esclarecimento a respeito do impacto negativo dessa doença, inclusive quanto ao alto custo do atendimento desses pacientes tardiamente diagnosticados. Os conselhos municipais, estaduais e nacionais de saúde previstos na composição do SUS devem promover deliberações, tais como melhoria de infra-estrutura de laboratórios para ofertarem os testes necessários ao adequado acompanhamento dos pacientes; liberação de medicações, a exemplo da política adotada para o HIV; inclusão do tema na política de saúde da mulher, com ênfase à questão materno-infantil, buscando especificamente a inclusão do teste para o HTLV no pré-natal. Na perspectiva de uma ação comunitária, o objeto deste estudo deve ser inserido na pauta do Programa Saúde da Família, dada a eficácia desse programa no contato direto com a

população, o que facilita a identificação de possíveis casos e o acompanhamento dos já diagnosticados e que tenham desenvolvido PET/MAH, por exemplo. Por fim, é importante a contemplação das ações inerentes à prevenção e ao tratamento dessa infecção e suas conseqüências nos instrumentos formais de planejamento público, tais como Planos Plurianuais (PPAs), Leis de Diretrizes Orçamentárias (LDOs) e Leis Orçamentárias Anuais (LOAs), em todas as esferas governamentais, com ênfase nas dotações orçamentárias e prioridades dos fundos de saúde.

14 CONCLUSÕES

Foi constatada uma alta frequência (54,5%) de pacientes com carga proviral acima de 10.000 cópias/10⁶ células PBMC, que se constitui numa carga viral elevada, entretanto não se verifica uma diferença significativa entre a carga proviral média de assintomáticos e a dos pacientes com PET/MAH e LLTA.

Os pacientes com PET/MAH apresentaram a maior carga proviral média.

Outra constatação obtida a partir dos dados observados foi a eficácia dos testes PCR qualitativa, o diagnóstico laboratorial definitivo da infecção pelo HTLV-1 e 2 e carga proviral para HTLV-1, demonstrando alta sensibilidade e especificidade quando comparada à PCR. O retrovírus HTLV-1 foi o que apresentou maior frequência no conjunto de pacientes analisados.

Também ficou evidenciado que a maior frequência do HTLV-1 é entre as mulheres quando da observação da distribuição de ocorrência desse vírus por sexo.

Quando se observa a distribuição quantitativa dos portadores de HTLV-1 por idade, constata-se sua maior frequência entre os pacientes com idade mais avançada. Nota-se que a média da carga proviral foi mais elevada em pacientes com mais de 50 anos.

Foi constatada ainda a alta frequência de co-infecção entre os pacientes, sendo a escabiose a co-infecção mais frequente entre os portadores do HTLV-1.

As principais doenças associadas ao HTLV-1 no conjunto de pacientes analisados foram PET/MAH e LLTA

REFERÊNCIAS

ALCÂNTARA, L. C. J. et al. Tracing the origin of Brazilian HTLV-1 as determined by analysis of host and viral genes. **AIDS**, London, v. 20, n. 5, p. 780-782, mar. 2006.

ALCÂNTARA, L. C. J. et al. 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. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, New York, v. 33, n. 4, p. 536-542, 2003.

AMANO, M. et al. New entity, definition and diagnostic criteria of cutaneous adult T-cell leukemia/lymphoma: human T-lymphotropic virus type 1 proviral DNA load can distinguish between cutaneous and smoldering types. **Journal of Dermatology**, Tokyo, v. 35, n. 5, p. 270-275, may. 2008.

ANDRADE, A. L. S. S.; ZICKER, F. **Métodos de investigação epidemiológica em doenças transmissíveis**. Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde: Fundação Nacional de Saúde, 1997, volume I.

ARAÚJO, A. Q. et al. HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis in Brazil: a nationwide survey. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology**, New York, v. 19, n. 5, p. 536-541, 1998.

ARNOLD, J. et al. Enhancement of infectivity and persistence *in vivo* by HBZ, a natural antisense coded protein of HTLV-1. **Blood**, New York, v. 107, n. 3976-3982, 2006.

ARRUDA, B. Avaliação da técnica de PCR em tempo real no diagnóstico da infecção pelo HTLV-I. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, v. 30, n. 1, p. 80-81, 2008.

ARRUDA, B. C.; LOUREIRO, P. *Strongyloides stercoralis* em indivíduos positivos e indeterminados para o vírus linfotrópicos de células T humanas do tipo I (HTLV-I). In: JORNADA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA, 5, 2001, Recife, **Resumos...** Recife: CNPq:Facepe, 2001. p.63.

ARRUDA, B. C. et al. Avaliação de transmissão vertical de HTLV em 2 recém nascidos. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE PATOLOGIA CLÍNICA/MEDICINA LABORATORIAL, 2004, Florianópolis, **Temas livres...** Florianópolis: S.n, 2004.

BANGHAM, C. R. M. HTLV-1 infection: role of CTL efficiency. **Blood**, v. 112, n. 6, p. 2175, 2008.

BANGHAM, C. R. M. et al. Genetic control and dynamics of the cellular immune response to the human T-cell leukaemia virus, HTLV-I. **Philosophical Transactions of the Royal Society of London Biological Sciences**, London, v. 354, p. 691-700, 1999.

BEZERRA, A. C. et al. Coinfecção por HTLV-1 em indivíduos portadores do HIV em Recife. In: SIMPÓSIO INTERNACIONAL SOBRE HTLV NO BRASIL, 5., 1998, Fortaleza, **Resumos...** Fortaleza: Centro de Hematologia do Ceará, 1998a. p.26.

BEZERRA, A. C. S. et al. **HTLV-I/II - triagem e diagnóstico sorológico em unidades hemoterápicas e laboratórios de saúde pública**. Brasília: Ministério da Saúde, Coordenação Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis e Aids, 1998b.

BEZERRA, A. C. S. et al. Infecção pelo HTLV-I/II em grupos de risco no estado de Pernambuco. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE ANÁLISES CLÍNICAS, 22., 1995, Olinda, **Temas livres...** Rio de Janeiro: SBAC, 1996. p.9.

BIGLIONE, M. et al. High prevalence of human T-cell leukaemia/lymphoma virus infection in Argentinian blood donors: a new human T-cell leukaemia/lymphoma virus endemic area? **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology**, New York, v. 20, n. 1, p. 101-102, 1999.

BITTENCOURT, A. L. Adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) in Bahia, Brazil. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, Salvador, v. 9, n. 5, p. 437-438, 2005.

BITTENCOURT, A. L. et al. HTLV in infection among pregnant women in Salvador - Bahia. In: INTERNATIONAL CONFERENCE OF HUMAN RETROVIROLOGY, 9., 1999, [S.l.], **Abstracts...** New York: Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology, 1999. p.A55.

BITTENCOURT, A. L.; OLIVEIRA, M. F. Infective dermatitis associated with the HTLV-I (IDH) in children and adults. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 80, n. 3, nov./dez. 2005.

BITTENCOURT, A. L. et al. No evidence of vertical transmission of HTLV-1 bottle-fed children. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 44, n. 2, p. 63-65, 2002.

BLATTNER, W. A. Epidemiology of HTLV-1 and associated diseases. In: BLATTNER, W. A. (Ed.). **Human Retrovirology: HTLV**. New York: Raven 1990. p. 251-265.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n. 1.376, de 19 de novembro de 1993. Aprova alterações na Portaria nº 721/GM, de 09.08.89, que aprova Normas Técnicas para coleta, processamento e transfusão de sangue, componentes e derivados, e dá outras providências. **Diário Oficial [da] União**, Poder Executivo, Brasília, DF, 02 dez. 1993. p. 1-35. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/legis/portarias/1376-93.pdf>>. Acesso em: 4 ago. 2008.

BRASIL. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Programa Nacional DST e Aids: guia do manejo clínico**. Brasília: Ministério da Saúde, 2004.

CALATTINI, S. et al. Discovery of a new human T-cell lymphotropic virus (HTLV-3) in Central Africa. **Retrovirology**, London, v. 2, n. 30, 2005.

CARNEIRO-PROIETTI, A. B. F. **HTLV-I/II**. 3. ed. Belo Horizonte: Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais, 2000.

CARNEIRO-PROIETTI, A. B. F. **HTLV**. 4. ed. Belo Horizonte: Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais, 2006.

CARNEIRO-PROIETTI, A. B. F. et al. HTLV in the Americas: challenges and perspectives. **Revista Panamericana de Salud Pública**, [S.l.], v. 19, n. 1, p. 44-53, 2006.

CARNEIRO-PROIETTI, A. B. F.; CATALAN-SOARES, B.; PROIETTI, F. A. Human T cell lymphotropic viruses (HTLV-I/II) in South America: should it be a public health concern? **Journal of Biomedical Science**, Basel, v. 9, p. 587-595, 2002.

CARNEIRO-PROIETTI, A. B. F.; CATALAN-SOARES, B. C. 15 Anos de pesquisas brasileiras em HTLV: balanço e perspectivas. **Brazilian Journal Infected Diseases**, Salvador, v. 9, n. 1, 2005.

CARVALHO, E. M.; PORTO, A. D. F. Epidemiological and clinical interaction between HTLV-1 and *Strongyloides stercoralis*. **Parasite Immunology**, Oxford, v. 26, p. 487-497, 2004.

CARVALHO, M. M. N. et al. Frequency of rheumatic diseases in individuals infected with HTLV-1. **Revista Brasileira de Reumatologia**, Campinas, v. 46, n. 5, 2006. Disponível em:

<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042006000500003&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 26 jul. 2008.

CARVALHO, S. M. F. et al. HTLV-I and HTLV-II infections in hematologic disorder patients, cancer patients and healthy individuals from Rio de Janeiro, Brazil. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology**, New York, n. 15, p. 238-242, 1997.

CASTRO-COSTA, C. M. D. et al. Proposal for diagnostic criteria of tropical spastic paraparesis/HTLV-I-Associated Myelopathy (TSP/HAM). **AIDS Research and Human Retroviruses**, New York, v. 22, n. 10, p. 931-935, 2006.

CASTRO, N. M. et al. Urinary symptoms associated with human T-cell lymphotropic virus type I infection: evidence of urinary manifestations in large group of HTLV-I carriers. **Journal of Urology**, Baltimore, v. 69, p. 813-818, 2007.

CATALAN-SOARES, B.; CARNEIRO-PROIETTI, A. B. F.; PROIETTI, F. A. Heterogeneous geographic distribution of human T-cell lymphotropic viruses I and II (HTLV-1/II): serological screening prevalence rates in blood donors from large urban areas in Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 21, n. 3, p. 926-931, maio/jun. 2005.

CATALAN-SOARES, B. et al. Human T-cell lymphotropic virus in family members of seropositive blood donors: silent dissemination. **Revista Panamericana de Salud Pública**, Washington, v. 16, n. 6, p. 387-94, 2004.

CATALAN-SOARES, B. C. et al. HTLV-I/II transmission among relatives of seropositive blood donors: the silent spread of a virus. In: SIMPÓSIO INTERNACIONAL SOBRE HTLV NO BRASIL, 9., 2006, Belo Horizonte, **Temas livres...** Uberaba: Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 2006. p.69.

CATERINO-DE-ARAÚJO, A. et al. Sensivity of two enzyme-linked immunosorbent assay tests in relation to western blot in detecting human T-cell lymphotropic virus types I and II infections among HIV-1 infected patients from São Paulo, Brazil. **Diagnostic Microbiology Infectious Diseases**, [S.l.], v. 30, n. 3, p. 173-82, 1998.

CATOVSKY, D.; ET AL. Diagnostic features of adult T-cell lymphoma-leukemia. In: MAGRATH, I. T.; CONNOR, G. T. O.; RAMOT, B. (Ed.). **Pathogenesis of leukemias and lymphomas: environmental influences**. New York: RavenPress, 1984. p. 105-117.

CAVALCANTI, P. R. A.; LOPES, R. C.; VASCONCELOS, M. S. Perfil urodinâmico em homens portadores do vírus HTLV-1. In: SIMPÓSIO INTERNACIONAL SOBRE HTLV NO BRASIL, 9., 2006, Belo Horizonte, **Temas livres...** Uberaba: Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 2006. p.89.

CHATURVEDI, A. K. et al. Hematologic and biochemical changes associated with human T lymphotropic virus type 1 infection in Jamaica: a report from the population-based blood donors study. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 45, n. 8, p. 975-82, oct. 2007.

CHEN, Y. A. et al. Sexual transmission of human T-cell leukemia virus T associated with the presence of anti-tax antibody. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United America**, Washington, v. 88, n. 4, p. 1182-1186, feb. 1991.

CLEGHORN, F. et al. Effect of human T-lymphotropic virus type-I infection on non-Hodgkin's lymphoma incidence. **Journal of the National Cancer Institute**, Washington, v. 87, p. 1009-1014, 1995.

CRUZ, B. A.; CATALAN-SOARES, B.; PROIETTI, F. Rheumatic manifestations associated with the human T-Cell lymphotropic virus type I (HTLV-I). **Revista Brasileira de Reumatologia**, Campinas, v. 45, n. 2, 2005. Disponível em:<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042005000200005&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 27 jul. 2008.

DAL FABBRO, M. M. F. J. et al. Infecção pelo HTLV 1/2: atuação no pré-natal como estratégia de controle da doença no Estado de Mato Grosso do Sul. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Brasília, v. 41, n. 2, p. 148-151, mar./apr. 2008.

DEHEE, A. et al. Quantitation of HTLV-I proviral load by a TaqMan real-time PCR assay. **Journal of Virological Methods**, Amsterdam, v. 102, n. 1-2, p. 37-51 2002.

DELGADO, A. C.; LEAL, S. D.; LOUREIRO, P. Soroprevalência do HTLV I/II nos pacientes com uveítes da Fundação Altino Ventura, Pernambuco. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, Rio de Janeiro, v. 59, n. 4, p. 242-247, 2000.

DELGADO, A. C. P. et al. Seroprevalence of the HTLV-I/II in patients from an outpatient uveitis service in Pernambuco, Brazil. In: INTERNATIONAL CONFERENCE ON HUMAN RETROVIROLOGY, 9., 1999, [S.l.], **Abstracts...** [S.l.]: Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology, 1999. p.A72.

DOURADO, I. et al. HTLV-1 in the general population of Salvador, Brazil: a city with African ethnic and sociodemographic characteristics. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, New York, v. 34, p. 527-531, 2003.

EIRAKU, N. et al. Identification and characterization of a new and distinct molecular subtype of human T-cell lymphotropic virus type 2. **Journal of Virology**, Washington, v. 70, n. 3, p. 1481-1492, mar. 1996.

ETOH, K. et al. Rapid quantification of HTLV-1 provirus load: detection of monoclonal proliferation of HTLV-1 infected cells among blood donors. **International Journal of Cancer**, New York, v. 81, p. 859-864, 1999.

FIGUEIRÓ-FILHO, E. A. et al. Infecção pelo vírus linfotrópico de células T humanas e transmissão vertical em gestantes de estado da região Centro-Oeste do Brasil. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 27, n. 12, p. 719-725, 2005.

FLORÊNCIO, M. M. et al. Leucemia/linfoma de células T do adulto relato do primeiro caso diagnosticado em PE. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE HEMATOLOGIA, 19., 1990, Campinas, **Resumos...** São Paulo: Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, 1990. p.101.

FRANCHINI, G. Molecular mechanisms of human T-cell leukemia/lymphotropic virus type I infection. **Blood**, New York, v. 86, p. 3619-3639, 1995.

FRANCHINI, G. et al. HTLV-1 p12 and p30 proteins in viral persistence and pathogenesis. **Brazilian Journal Infected Diseases**, Salvador, v. 9, n. 5, p. 447-449, oct. 2005.

FURUKAWA, Y. et al. Different cytokine production in tax-expressing cells between patients with human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I)-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis and asymptomatic HTLV-I carriers. **Journal of Infectious Diseases**, Chicago, v. 187, p. 1116-1125, 2003.

GALLEGO, S. et al. Usefulness of a nested-polymerase chain reaction for molecular diagnosis of human T-cell lymphotropic virus type I/II. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 99, n. 4, p. 377-380, jun. 2004.

GALLO, R. C.; POIESZ, B. J.; RUSCETTI, F. W. Regulation of human T-cell proliferation: T-cell growth factor and isolation of a new class of type-C retroviruses from human T-cells. **Hamatologie und Bluttransfusion**, Berlim, v. 26, p. 502-514, 1981.

GALLO, R. C.; SLISKI, A.; WONG-STAAAL, F. Origin of human T-cell leukaemia-lymphoma virus. **Lancet**, London, v. 2, n. 8356, p. 962-963, 1983.

GALVÃO-CASTRO, B. et al. Distribution of human T-lymphotropic virus type-I among blood donors a nationwide Brazilian study. **Transfusion**, Philadelphia v. 37, n. 2, p. 242-243, 1997.

GESSAIN, A.; GALLO, R. C.; FRANCHINI, G. Low degree of human T-cell leukaemia/lymphoma virus type 1 genetic drift *in vivo* as a means of monitoring viral transmission and movement of ancient human populations. **Journal of Virology**, Chicago, v. 66, p. 2285-2295, 1992.

GORENSTEIN, S. et al. Ocular findings in HTLV-1 infected patients. In: INTERNATIONAL CONFERENCE ON HUMAN RETROVIROLOGY: HTLV, 8., 1997, Rio de Janeiro, **Resumos...** [S.l.: S.n.], 1997.

GOTUZZO, E. et al. Strongyloides stercoralis hyperinfection associated with human T-cell lymphotropic virus type 1 infection in Peru. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Baltimore, v. 60, n. 1, p. 146-149, 1999.

GOUBAU, P. et al. A primate T-lymphotropic virus, PTLV-L, different from human T-lymphotropic viruses types I and II, in a wild-caught baboon (*Papio hamadryas*). **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, Washington, v. 91, p. 2848-2852, 1994.

GOUBAU, P.; VANDAMME, A. M.; DESMYTER, J. Questions on the evolution of primate T-lymphotropic viruses raised by molecular and epidemiological studies of divergent strains. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology**, New York, v. 13, n. 1, p. S242-247, 1996.

HASHIMOTO, K. et al. Quantitative *in situ* PCR assay of HTLV-1 infected cells in peripheral blood lymphocytes of patients with ATL, HAM/TSP and asymptomatic carriers. **Journal of the Neurological Science**, Amsterdam, v. 159, n. 1, p. 67-72, 1998.

HESRAN, J. Y. L. et al. Demographic factors associated with HTLV-1 infection in a Gabonese community. **International Journal of Epidemiology**, London, v. 23, n. 4, p. 812-817, 1994.

HINO, S. et al. Intervention of maternal transmission of HTLV-1 in Nagasaki, Japan. **Leukemia**, New Jersey, v. 8, n. 1, p. S68-S70, 1994.

HINO, S. et al. Mother-to-child transmission of human T-cell leukemia virus type I. **Japanese Journal of Cancer Research**, Amsterdam, v. 76, p. 474-480, 1985.

IBGE. **Contagem da população - tabela 1.1 - população recenseada e estimada, segundo as grandes regiões e as unidades da Federação - 2007**. Rio de Janeiro: IBGE, 2007.

Disponível

em:<http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/contagem2007/contagem_final/tabela1_1.pdf>. Acesso em: 01 ago. 2008.

IGAKURA, T. et al. Spread of HTLV-I between lymphocytes by virus-induced polarization of the cytoskeleton. **Science**, New York, v. 299, n. 5613, p. 1713-1716, 2003.

ISHAK, R. et al. Identification of human T-cell lymphotropic virus type IIa infection in the Kayapo, an indigenous population of Brazil. **AIDS Research and Human Retroviruses**, New York v. 11, n. 7, p. 813-821, 1995.

ISHAK, R. et al. Epidemiological aspects of retrovirus (HTLV) infection among indian populations in the Amazon region of Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 19, n. 4, p. 901-914, jul./ago. 2003.

JACOB, F. et al. Serological patterns and temporal trends of HTLV-1/2 infection in high-risk populations attending public health units in São Paulo, Brazil. **Journal of Clinical Virology**, Amsterdam, v. 42, n. 2, p. 149-155, jun. 2008.

JACOB, F. et al. Performances of HTLV serological tests in diagnosing HTLV infection in high-risk population of São Paulo, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 49, n. 6, p. 361-364, nov./dec. 2007.

JEFFERY, K. et al. HLA alleles determine human T-lymphotropic virus-I (HTLV-I) proviral load and the risk of associated myelopathy. **Proceedings of National Academy of Sciences United States of America**, Washington, v. 96, p. 3848-3853, 1999.

KAJIYAMA, W. et al. Intrafamilial transmission of adult T-cell leukemia virus. **Journal of Infectious Diseases**, Chicago, v. 154, p. 851-7, 1986.

KALYANARAMAN, V. S.; SARNGADHARAN, M. G.; ROBERT-GURROFF, M. A new subtype of human T-cell leukemia virus HTLV-I associated with T-cell variant of hairy cell leukemia. **Science**, Washington, n. 218, p. 571-573, 1982.

-
- KAMIHIRA, S. et al. Significance of HTLV-1 proviral load quantification by real-time PCR as a surrogate marker for HTLV-1 infected cell count. **Clinical and Laboratory Haematology**, Oxford, v. 25, p. 111-117, 2003.
- KAPLAN, J. E. et al. Male to female transmission of human T-cell lymphotropic virus types I and II: association with viral load. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology**, New York, v. 12, p. 193-201, 1996.
- KAPLAN, J. E. et al. The risk of development of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis among persons infected with HTLV-I. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology**, New York, v. 3, p. 1096-1101, 1990.
- KAWANO, F. et al. Variation in the clinical course of adult T-cell leukemia. **Cancer**, Philadelphia, v. 55, p. 851-856, 1985.
- KITAGAWA, T. et al. Antibodies to HTLV-1 in Japanese immigrants in Brazil. **Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 256, p. 2342, 1986.
- KUBOTA, R. et al. Fluctuation of HTLV-I proviral DNA in peripheral blood mononuclear cells of HTLV-I-associated myelopathy. **Journal of Neuroimmunology**, Amsterdam, v. 42, n. 2, p. 147-154, 1993.
- LA GRENADE, L. et al. Infective dermatitis of Jamaican children: a marker for HTLV-1 infection. **Lancet**, London, v. 336, p. 1345-1347, 1990.
- LEE, T. H. et al. Quantitation of HTLV-1 and 2 proviral load using real-time quantitative PCR with SYBR green chemistry. **Journal of Clinical Virology**, Amsterdam, v. 31, p. 275-282, 2004.
- LEVINE, P. H. et al. Adult T-cell leukemia/lymphoma: a working point- score classification of adult T-cell leukemia/lymphoma for epidemiological studies. Lymphoma Study Group. Major prognostic Factors of Patients with Adult T cell Leukemia/Lymphoma: a cooperative Study. **Leukemia Research**, Oxford, v. 15, n. 213, p. 81-90, 1991.
- LOUREIRO, P. Infecção pelo HTLV. In: RAMOS, H. et al (Ed.). **Conduitas em doenças infecciosas**. Rio de Janeiro: MEDSI, 2004. p. 458-469.

LOUREIRO, P. et al. Infiltração leucêmica em mama de paciente com leucemia/linfoma T do adulto (LLTA)-HTLV-I. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA, 30., 2007, São Paulo, **Anais...** Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, 2007. p.157.

LOUREIRO, P. et al. Leukemic infiltration of breast bilateral in a ATL patient in Pernambuco - Brazil. In: SIMPÓSIO INTERNACIONAL SOBRE HTLV NO BRASIL, 10., 2008, Rio de Janeiro, **Temas Livres...** Salvador: Contexto, 2008. p.21.

LOUREIRO, P. et al. HTLV-1 antibody in blood donors and in haematological patients in the Northeast of Brazil-State of Pernambuco. **Revista Paulista de Medicina**, São Paulo, v. 110, n. 5, 1994a.

LOUREIRO, P. et al. Prevalência de HTLV-1 e HTLV-2 entre doadores de sangue com presença de anticorpos anti-HTLV-I/II pela técnica de reação em cadeia da polimerase. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE PATOLOGIA CLÍNICA, 34., 2000, Florianópolis, **Anais...** Rio de Janeiro, 2000a. p.139.

LOUREIRO, P. et al. HTLV-1 infection in pregnant women in Recife, northeastern of Brazil. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology**, [S.l.], v. 10, n. 2, p. 264, 1995a.

LOUREIRO, P. et al. Soroprevalência de anticorpos anti-HTLV-I/II em gestantes no Recife. In: SIMPÓSIO INTERNACIONAL SOBRE HTLV NO BRASIL, 3., 1994, Recife, **Temas livres...** Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, 1995b. p.308.

LOUREIRO, P. et al. Acompanhamento de familiares e contactantes de doadores de sangue reagentes para anticorpos anti-HTLV-I/II. In: SIMPÓSIO INTERNACIONAL SOBRE HTLV NO BRASIL, 3., Recife, **Anais...** Recife: HEMOPE, 1994b.

LOUREIRO, P.; CARVALHO, J. Parasitic infections associated with HTLV-I in Recife, Northeastern of Brazil. In: VIII international Conference in Human Retrovirology:HTLV, 9-13 Junho, Intercontinental Hotel, Rio de Janeiro, Brazil, 1997.

LOUREIRO, P. et al. Familial infection in members of infected blood donors kindred in Recife, North-eastern of Brazil. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology**, New York, v. 10, n. 2, p. 262, 1995c.

LOUREIRO, P. et al. **Guia de manejo clínico do paciente com HTLV**. Brasília: Ministério da Saúde, 2004.

LOUREIRO, P. et al. Clinicopathological studies of a patient with adult T-cell leukemia and pseudogynecomasty. **American Journal of Hematology**, New York, v. 65, p. 256-259, 2000b.

MAGALHÃES, T. S. Prevalência da infecção pelo vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV) tipo-1 em gestantes de uma cidade do Recôncavo Baiano. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 29, n. 3, mar. 2007.

MAHIEUX, R.; GESSAIN, A. The human HTLV-3 and HTLV-4 retroviruses: new members of the HTLV family. **Pathologie Biologie**, Paris, 2008.

MAGNO, M. D. F. et al. Diagnóstico sorológico do HTLV I/II, em doadores de sangue no Recife-HEMOPE, entre 2002 e 2003. In: CONGRESSO NACIONAL DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA, 20., 2004, São Paulo, **Resumos...** Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, 2004. p.276.

MALONEY, E. M. et al. Endemic human T-cell lymphotropic vírus type II infection among isolated Brazilians ameridians. **Journal Infectious Diseases**, Chicago, v. 166, p. 100-107, 1992.

MANNS, A.; BLATTNER, W. A. The epidemiology of the human T-cell lymphotropic virus type I and type II: etiologic role in human disease. **Transfusion**, Philadelphia, v. 31, p. 67-75, 1991.

MANNS, A.; HISADA, M.; GRENADE, L. L. Human T-lymphotropic virus type I infection. **Lancet**, London, v. 33, n. 9168, p. 1951-1958, 1999.

MANNS, A. et al. Quantitative proviral DNA and antibody levels in the natural history of HTLV-I infection. **Journal of Infectious Diseases**, Chicago, v. 180, p. 1487-93, 1999.

MARTINS-CASTRO, L. H. et al. HTLV_I associated myelopathy in Brazil: a preliminary report. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v. 47, p. 501-502, 1989.

MASCARENHAS-BATISTA, A. V. et al. HTLV e agregação familiar em uma amostra de Salvador - Bahia. In: SIMPÓSIO INTERNACIONAL SOBRE HTLV NO BRASIL, 9., 2006, Belo Horizonte, **Temas livres...** Uberaba: Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 2006. p.71.

MATSUOKA, M.; JEANG, K. Human T-cell leukaemia virus type 1 (HTLV-1) infectivity and cellular transformation. **Nature Reviews Cancer**, London, v. 7, p. 270-280, 2007.

MINAS GERAIS. Governo do Estado. Lei 17.344, de 15 de janeiro de 2008. Torna obrigatória a realização de testes sorológicos para o diagnóstico da infecção linfotrópico da célula T humana - HTLV-I e HTLV-II e o tratamento de casos identificados. **Diário [do] Executivo**, Belo Horizonte, 16 jan. 2008. Disponível em: <<http://hera.almg.gov.br/>>. Acesso em: 4 ago. 2008.

MIURA, T. et al. Phylogenetic subtypes of human T-lymphotropic virus type I and their relations to the anthropological background. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United America**, Washington, v. 91, n. 3, p. 1124-7, feb. 1994.

MIURA, T. et al. Molecular phylogeny of human T-cell leukemia virus type I and II of Amerindians in Colombia and Chile. **Journal of Molecular Evolution**, New York, v. 44, n. 1, p. S76-82, 1997.

MOCHIZUKI, M. et al. Human T lymphotropic virus type 1 uveitis. **British Journal of Ophthalmology**, London, v. 78, p. 149-154, 1994.

MONTANHEIRO, P. A. et al. Human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) proviral DNA viral load among asymptomatic patients and patients with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. **Brazilian Journal Medical Biological Research**, Ribeirão Preto, v. 38, n. 11, 2005. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-879X2005001100011&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 06 aug. 2008.

MONTEIRO, K. et al. Trombastenia de Glanzmann, portadora de HTLV-1 e apresentação atípica de tuberculose. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA, 21., 2005, Rio de Janeiro, **Resumos...** Rio de Janeiro: Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, 2005. p.48.

MOSER, C. A.; KLAUS, G. **Survey methods in social investigation**. 2 ed. ed. Gower/England: Hants, 1985.

MOTA, A. C. A. et al. A case-control study of HTLV-1 infection among blood donors in Salvador, Bahia, Brazil - associated risk factors and trend towards declining prevalence. In: SIMPÓSIO INTERNACIONAL SOBRE HTLV NO BRASIL, 9., 2006, Belo Horizonte, **Temas livres...** Uberaba: Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 2006. p.67.

MOXOTO, I. et al. Sociodemographic, epidemiological and behavioral profile of women infected with HTLV-1 in Salvador, Bahia, an endemic area for HTLV. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Uberaba, v. 40, n. 1, jan./feb. 2007.

MURPHY, E. L. et al. Sexual transmission of human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I). **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, v. 111, n. 7, p. 555-60, 1989a.

MURPHY, E. L. et al. Human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) seroprevalence in Jamaica. I - Demographic determinants. **American Journal of Epidemiology**, Baltimore, v. 133, p. 1114-24, 1991.

MURPHY, E. L. et al. HTLV - associated myelopathy in a cohort of HTLV-I and HTLV-II infected blood donors. **Neurology**, New York, v. 48, n. 2, p. 315-320, 1997.

MURPHY, E. L. et al. Increased incidence of infectious diseases during prospective follow-up of human T-lymphotropic virus type II - and I-infected blood donors. **Archives Internal Medicine**, Chicago, v. 159, p. 1485-1491, 1999.

MURPHY, E. L. et al. Modelling the risk of adult T-cell leukemia/lymphoma in persons infected with human T-lymphotropic virus type I. **International Journal of Cancer**, New York, v. 43, p. 250-253, 1989b.

MURPHY, E. L. et al. Respiratory and urinary tract infections, arthritis, and asthma associated with HTLV-I and HTLV-II infection. **Emerging Infectious Diseases**, Atlanta, v. 10, n. 1, p. 109-116, jan. 2004.

NAGAI, M. et al. Analysis of HTLV-I proviral load in 202 HAM/TSP patients and 243 asymptomatic HTLV-I carriers: high proviral load strongly predisposes to HAM/TSP. **Journal of Neurovirology**, Houndmills, v. 4, n. 6, p. 586-593, 1998.

NISHIOKA, K. et al. Chronic inflammatory arthropathy associated with HTLV-I. **Lancet**, London, v. 1, p. 441, 1989.

OKOCHI, K.; SATO, H.; HINUMA, Y. A retrospective study on transmission of adult T cell leukemia virus by blood transfusion: seroconversion in recipients. **Vox Sanguinis**, Basel, v. 46, n. 5, p. 245-53, 1984.

OLAVARRIA, V. N. G. et al. HTLV-1 proviral load in peripheral mononuclear cell quantified in TSP/HAM patients, asymptomatic and oligosymptomatic HTLV-1 carries. In: SIMPÓSIO INTERNACIONAL SOBRE HTLV NO BRASIL, 9., 2006, Belo Horizonte, **Temas livres...** Uberaba: Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 2006. p.102.

OLBRICH NETO, J. Soroprevalence of HTLV-I/II, HIV, siphylis and toxoplasmosis among pregnant women seen at Botucatu - São Paulo - Brazil. Risk factors for HTLV-I/II infection. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Brasília, v. 37, p. 28-32, jan./fev. 2004.

OLINDO, S. et al. HTLV-1 proviral load in peripheral blood mononuclear cells quantified in 100 HAM/TSP patients: a marker for disease progression. **Journal of Neurovirological Sciences**, v. 237, p. 53-59, 2005.

OLIVEIRA, M. S. P. et al. Adult-T-cell Leukemia/lymphoma in Brazil and its relation to HTLV-1. **Lancet**, London, v. 336, p. 987-90, 1990.

OSAME, M. et al. HTLV-1 associated myelopathy, a new clinical entity. **Lancet**, London, v. 1, n. 8488, p. 1031-1032, 1986.

PANCAKE, B. A. et al. Determination of the true prevalence of infection with the human T-cell lymphotropic viruses (HTLV-I/II) may require a combination of biomolecular and serological analyses. **Proceedings of the Association of American Physicians**, Cambridge, v. 108, p. 444, 1996.

PERINA GOMES, E. F. et al. Perfil sorológico dos cônjuges dos pacientes portadores de anti-HTLV. In: SIMPÓSIO INTERNACIONAL SOBRE HTLV NO BRASIL, 9., 2006, Belo Horizonte, **Temas livres...** Uberaba: Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 2006. p.69.

PIMENTA, F. C. F. et al. Low prevalence ratio of HTLV-I in nursing mothers from the state of Paraíba, Northeastern Brazil. In: SIMPÓSIO INTERNACIONAL SOBRE HTLV NO BRASIL, 9., 2006, Belo Horizonte, **Temas livres...** Uberaba: Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 2006. p.66.

PINHEIRO, S. R. et al. HTLV-I/II seroprevalence in 55 Brazilian patients with idiopathic uveitis. **Journal of Acquired Immune deiciency Syndromes and Human Virology**, New York, v. 110, p. 241, 1995.

POIESZ, B. et al. Detection and isolation of type C retroviruses from freshed and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. **Proceedings of National Academy of Sciences of the United States of America**, Washington, v. 77, p. 7415-7419, 1980.

POMBO-DE-OLIVEIRA, M. S. et al. Adult T-cell leukemia/lymphoma and cluster of HTLV-I associated diseases in Brazilian settings. **Leukemia and Lymphoma**, Chur, v. 42, n. 1, p. 135-144, 2001.

POMBO-DE-OLIVEIRA, M. S.; CARVALHO, S. M. F.; LOUREIRO, P. Adult T-cell leukemia/ lymphoma associated with HTLV-I infection in Brazil. **HTLV, Truths and Questions**, Cali, 1996.

POMBO-DE-OLIVEIRA, M. S.; DOBBIN, J. A.; LOUREIRO, P. Genetic mutation and early onset of T-cell leukemia in pediatric patients infected at birth with HTLV-1. **Leukemia Research**, London, v. 26, p. 155-161, 2002.

POMBO-DE-OLIVEIRA, M. S. et al. HTLV-1 infection and adult T-cell leukemia in Brazil: an overview. **Medical Journal/RPM**, São Paulo, v. 114, p. 1177-1185, mai./jun. 1996.

POMBO-DE-OLIVEIRA, M. S. et al. Geographic diversity of adult T cell leukemia/lymphoma in Brazil. **International Journal of Cancer**, New York, v. 26, p. 49-57, 1998.

POMBO-DE-OLIVEIRA, M. S. et al. T-cell malignancies in Brazil. Clinico- pathological and molecular studies of HTLV-1 positive and negative cases. **International Journal of Cancer**, New York, v. 60, p. 823-827, 1995.

PROIETTI, F. A. et al. Global epidemiology of HTLV-1 infection and associated diseases. **Oncogene**, Basingstoke, v. 24, n. 39, p. 6058-6068, sep. 2005.

REGO, F. F. D. A. et al. HTLV Type 1 molecular study in Brazilian villages with African characteristics giving support to the post-Columbian introduction hypothesis. **AIDS Research and Human Retroviruses**, New York, v. 24, n. 5, p. 673-677, 2008.

RENGIFO-PINEDO, L. et al. Sarna noruega con linfoma cutáneo en paciente HTLV-1 positivo. **Dermatologia Peruana**, Lima, v. 17, n. 1, p. 49-52, ene./abr. 2007.

RIOS, M. et al. Transmission of human T-cell lymphotropic virus (HTLV) type II by transfusion of HTLV-I screened blood products. **Journal of Infectious Diseases**, Chicago, v. 170, p. 206-210, 1994.

SABINO, E. C. et al. Evaluation of the INNO-LIA HTLV I/II assay for confirmation of human T-cell leukemia virus-reactive sera in blood bank donations. **Journal of Clinical Microbiology**, Washington, v. 37, n. 5, p. 1324-1328, may. 1999.

SABOURI, A. H. et al. Impaired function of human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1)-specific CD8+ T cells in HTLV-1-associated neurologic disease. **Blood**, New York, v. 112, n. 6, p. 2411-20, 2008.

SANTOS, D. V. G. et al. Fatal strongyloidiasis in a HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) patient. In: SIMPÓSIO INTERNACIONAL SOBRE HTLV NO BRASIL, 9., 2006, Belo Horizonte, **Temas livres...** Uberaba: Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 2006. p.78.

SANTOS, F. L. N.; LIMA, F. W. M. Epidemiologia, fisiopatogenia, e diagnóstico laboratorial da infecção pelo HTLV-1. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Rio de Janeiro, v. 41, n. 2, p. 105-16, abr. 2005.

SATOH, M. et al. Involvement of IL-2/IL-2R system activation by parasite antigen in polyclonal expansion of CD4 (+) 25 (+) HTLV-1-infected T-cells in human carriers of both HTLV-1 and *S. stercoralis*. **Oncogene**, Basingstoke, v. 21, n. 16, p. 2466-75, 2002.

SCHREIBER, S. et al. Estudo de soroconversão para o vírus HTLV-I em doadores de sangue do HEMOPE anteriormente indeterminados. In: SIMPÓSIO INTERNACIONAL SOBRE HTLV NO BRASIL, 3., 1994, Recife, **Anais...** Recife: HEMOPE, 1994.

SEGURADO, A. A. et al. Identification of human T-lymphotropic virus type I (HTLV-1) subtypes using restricted fragment length polymorphism in a cohort of asymptomatic carriers and patients with HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis from São Paulo, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 97, n. 3, p. 329-333, 2002.

SEGURADO, A. A. C. et al. Laboratory characterization of human T cell lymphotropic virus types 1 (HTLV-1) and 2 (HTLV-2) infections in blood donors from São Paulo, Brazil. **American Journal of Tropical Medicine Hygiene**, Baltimore, v. 57, n. 2, p. 142-148, 1997.

SHINDO, N. et al. Human retroviruses (HIV and HTLV) in Brazilian indians: seroepidemiological study and molecular epidemiology of HTLV type 2 isolates. **AIDS Research and Human Retroviruses**, New York, v. 18, n. 1, p. 71-77, 2002.

SODROSKI, J. et al. Sequence of the envelope of glycoprotein gene of type II human T-lymphotropic vírus. **Science**, Washington, v. 225, p. 421-424, 1984.

SPINA-FRANÇA, A. et al. HTLV-1 antibodies in serum and cerebrospinal fluid in tropical spastic paraparesis in Brazil. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v. 48, p. 441-447, 1990.

STARK, P. et al. Human T lymphotropic virus type 1 in a seronegative B chronic lymphocytic leukemia patient. **Medical Microbiology and Immunology**, Berlin, v. 192, p. 205-209, 2003.

STUVER, S. O. et al. HCV infection and liver cancer mortality in a Japanese population with HTLV-I. **International Journal of Cancer**, New York, v. 67, n. 1, p. 35-37, 1996.

TAJIMA, K.; KUROISHI, T. Estimation of rate of incidence of LLTA among ATL (HTLV-1) carriers in Kyushu, Japan. **Japanese Journal of Clinical Oncology**, Tokio, v. 15, n. 2, p. 423-430, 1985.

TAJIMA, K. et al. HTLV-I carriers among migrants from an ATL-endemic area to ATL non-endemic metropolitan areas in Japan. **International Journal of Cancer**, New York, v. 37, n. 3, p. 383-7, mar. 1986.

TAKATSUKI, K. et al. Clinical diversity in adult-T-cell leukemia/lymphoma. **Cancer Research**, Baltimore, v. 45, p. 4644-4645, 1985.

TAMEGÃO-LOPES, B. P. et al. Carga proviral do HTLV-1 e HTLV-2: um método simples através da PCR quantitativa em tempo real. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 39, n. 6, p. 548-552, 2006.

TAYLOR, G. P. et al. The seroepidemiology of human T lymphotropic viruses types I and II in Europe: a prospective study of pregnant human. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, Hagerstown, v. 38, n. 1, p. 104-109, 2005.

TAYLOR, G. P. et al. Prospective study of HTLV-I infection in an initially asymptomatic cohort. **JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, Philadelphia, v. 22, p. 92-100, 1999.

TORRES, M. J. M. R. et al. Perfil de 192 pacientes com anemia falciforme quanto ao sexo, faixa etária, número de unidades de hemocomponentes transfundidos e soropositividade para HCV, HIV, HTLV I/II e HBsAg. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA, 23., 1998, São Paulo, **Resumos...** São Paulo: Boletim da Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, 1998. p.61.

TOULZA, F. et al. High frequency of CD4+FoxP3+ cells in HTLV-1 infection: inverse correlation with HTLV-1-specific CTL response. **Blood**, New York, v. 111, n. 10, p. 5047-5053, 2008.

URETA-VIDAL, A. et al. Mother-to-child transmission of human T-cell-leukemia/lymphoma virus type I: implication of high antiviral antibody titer and high proviral load in carrier mothers. **International Journal of Cancer**, New York, v. 82, n. 6, p. 832-836, set. 1999.

USUKU, K. et al. HLA haplotype-linked high immune responsiveness against HTLV-1 in HTLV-1-associated myelopathy: comparison with adult T-cell leukemia/lymphoma. **Annals of Neurology**, Boston, v. 23, p. 143-15, 1988.

UTSUNOMIYA, T. et al. Clinical significance of a blood eosinophilia in adult T-cell leukemia/lymphoma: A blood eosinophilia is a significant unfavorable prognostic factor. **Leukemia Research**, New Jersey, v. 31, n. 7, p. 915-920, 2007.

VANDAMME, A. M. et al. Primate T-lymphotropic virus type I LTR sequence variation and its phylogenetic analysis: compatibility with an African origin of PTLV-I. **Virology**, New York, v. 202, n. 1, p. 212-23, 1994.

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

VERDONCK, K. et al. Human T-lymphotropic virus 1: recent knowledge about an ancient infection. **Lancet Infectious Diseases**, New York, v. 7, n. 4, p. 266-81, apr. 2007.

VERONESI, R.; FOCACCIA, R. **Retrovíroses, doenças associadas ao HTLV: etiologia, patogenia, patologia clínica, tratamento, prevenção.** São Paulo: Atheneu, 2000.

VILELA, M. L. et al. Mielopatia associada ao HTLV-1: estudo de 45 casos. In: SIMPÓSIO INTERNACIONAL SOBRE HTLV NO BRASIL, 5., 1998, Fortaleza, **Resumos...** Fortaleza: Centro de Hematologia do Ceará, 1998. p.42.

WATTEL, E. et al. Clonal expansion of infected cells: a way of life for HTLV-1. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology**, New York, v. 13, n. 1, p. 92-9, 1996.

WOLFE, N. D. et al. Emergence of unique primate T-lymphotropic viruses among central African bushmeat hunters. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, Washington, v. 102, n. 22, p. 7994-9, may. 2005.

YAMAMOTO, J. H. et al. Human T cell lymphotropic virus type 1 infection and ocular manifestations in São Paulo, Brazil. **Archives of Ophthalmology**, Chicago, v. 117, p. 13-517, 1999.

YAMASHITA, M. et al. Molecular epidemiology of human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1) in Brazil: the predominant HTLV-1s in South America differ from HTLV-1s of Japan and Africa, as well as those of those of Japanese immigrants and their relatives in Brazil. **Virology**, New York, v. 261, p. 59-69, 1999.

YOSHIDA, M. et al. Monoclonal integration of human T-cell leukemia provirus in all primary tumors of adult T-cell leukemia suggests causative role of human T-cell leukemia virus in the disease. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, Washington, v. 81, p. 2534-2537, 1984.

APÊNDICES

APÊNDICE A - QUESTIONÁRIO DO PROJETO

PROJETO HTLV

Nº:	DATA:	
REG HEMOPE:	CLASSIFICACAO DO PACIENTE: 1. SINTOMÁTICO 2. ASSINTOMÁTICO	
1.IDENTIFICAÇÃO		
NOME:		
NASCIMENTO:	IDADE: 1. 0->1ANO 2. 1-9 ANOS 3. 10-18 ANOS 4. 19-49 ANOS 5. 50-60 ANOS 6. > 60 ANOS	
SEXO: 1. MASCULINO 2. FEMININO	COR: 1. BRANCA 2. PRETA 3. PARDA 4. AMARELA 5. INDÍGENA	
NATURALIDADE:	PROCEDENCIA:	
ENDERECO:		
CIDADE:	BAIRRO:	
CEP:	TEL: ()	CEL: ()
ESCOLARIDADE: 1.UNIVERSITÁRIA 2.ENSINO MÉDIO COMPLETO 3.ENSINO MÉDIO INCOMPLETO 4.ENSINO FUNDAMENTAL COMPLETO 5.ALFABETIZADOS (COM ALGUM GRAU DE ENSINO FUNDAMENTAL) 6. ANALFABETOS (PESSOAS QUE NÃO SABEM LER NEM ESCREVER)		
SITUAÇÃO CONJUGAL: 1. SOLTEIRO SEM COMPANHEIRA 2. SOLTEIRO COM COMPANHEIRA 3. CASADO 4. VIUVO 5. DIVORCIADO		
TEMPO: ANOS MESES		
RENDA (EM SALÁRIOS MÍNIMOS): 1. >1SM 2. 1SM 3. 1-5SM 4. 5-10SM 5.<10SM		
2.MOTIVO DO ENCAMINHAMENTO		
MOTIVO: 1.DOADOR DE SANGUE 2. POLITRANSFUNDIDO 3. PARENTE DE PORTADOR DE HTLV; 4. OUTROS		
SE 01: ULTIMA DOAÇÃO:	Nº DE DOAÇÕES:	
SE 02: RAZÃO/PATOLOGIA:		
SE 2: IDADE 1ª TRANSFUSÃO: ANOS MESES	TEMPO: ANOS MESES	
SE 2: TIPO DE PRODUTO: 1. HEMÁCIAS 2. PLAQUETAS 3. PLASMA 4. OUTROS		
SE 03: PARENTESCO:		
NºPRONTUÁRIO PARENTE01		
NºPRONTUÁRIO PARENTE02		
NºPRONTUÁRIO PARENTE03		
NOME DO CONJUGE:		
NOME DA MAE:		
AMAMENTOU: 1. SIM 2. NÃO	TEMPO: ANOS MESES	
MAE DE LEITE: 1. SIM 2. NÃO	SAUAVEL: 1. SIM 2. NÃO	
PORTADOR DE HAM/TSP: 1. SIM 2. NÃO	ORIGEM:	
OUTROS:		
3.ANTECEDENTES		
1º TESTE HTLV-1 +:	OUTRAS INFECCOES:	
OBSERVACOES:		
DOENÇAS NEUROLÓGICAS NA FAMÍLIA: 1. SIM 2. NÃO		
PARENTESCO: 1. 1º GRAU 2. 2º GRAU		
SINTOMATOLOGIA E ESTADO ATUAL DA DOENÇA:		
DOENÇAS HEMATOLOGICAS NA FAMÍLIA: 1. SIM 2. NÃO		
PARENTESCO: 1. 1º GRAU 2. 2º GRAU		
SINTOMATOLOGIA E ESTADO ATUAL DA DOENÇA:		
OUTRAS DOENÇAS PESSOAIS E FAMILIARES: 1. SIM 2. NÃO		
PARENTESCO: 1. 1º GRAU 2. 2º GRAU		
SINTOMATOLOGIA E ESTADO ATUAL DA DOENÇA:		

ETILISMO: 1. SIM 2. NÃO		GRAU:	
TIPO DE BABIDA: 1. FERMENTADAS 2. DESTILADASE		TEMPO:	
BANHOS DE RIO: 1. SIM 2. NÃO		LOCAL:	
4.EPIDEMIOLOGIA			
DROGAS INJETAVEIS: 1. SIM 2. NÃO		AINDA USA: 1. SIM 2. NÃO	
TEMPO DE USO: ANOS MESES		TEMPO QUE PAROU: ANOS MESES	
RELACAO SEXUAL: 1. SIM 2. NÃO		TEMPO:	
Nº ATUAL DE PARCEIROS:			
ANTERIORES:		TEMPO: ANOS MESES	
TEMPO DE SEPARACAO: ANOS MESES			
Nº FILHOS: MASCULINOS: CASADOS:			
FEMININOS: CASADAS:			
5.QUADRO CLINICO			
QUEIXAS: 1. SIM 2. NÃO			
ASTENIA: 1. SIM 2. NÃO		TEMPO: ANOS MESES	
CANSACO FACIL: 1. SIM 2. NÃO		TEMPO: ANOS MESES	
QUEDAS FREQUENTE: 1. SIM 2. NÃO		TEMPO: ANOS MESES	
LINFONODOS: 1. SIM 2. NÃO		TEMPO: ANOS MESES	
LOCALIZACAO:			
VISAO TURVA: 1. SIM 2. NÃO		TEMPO: ANOS MESES	
PERDA DE VISAO: 1. SIM 2. NÃO		TEMPO: ANOS MESES	
HIPEREMIA DE CONJUNTIVA: 1. SIM 2. NÃO		TEMPO: ANOS MESES	
ALTERACOES NA PELE: 1. SIM 2. NÃO		TEMPO: ANOS MESES	
DESCRICAO:			
MASSA TUMORAL: 1. SIM 2. NÃO		TEMPO: ANOS MESES	
DESCRICAO:			
ACV/PALPITACOES: 1. SIM 2. NÃO		TEMPO: ANOS MESES	
PA: _____ x _____			
OUTRAS QUEIXAS: 1. SIM 2. NÃO			
AR/DISPNEIA: 1. SIM 2. NÃO		TEMPO: ANOS MESES	
BRONQUITE DE REPETICAO: 1. SIM 2. NÃO		TEMPO: ANOS MESES	
GASTROINTESTINAL/CONSTIPACAO: 1. SIM		TEMPO: ANOS MESES	
2. NÃO			
DOR GASTRICA: 1. SIM 2. NÃO		TEMPO: ANOS MESES	
FIGADO PALPAVEL: 1. SIM 2. NÃO			
DESCREVER:			
BACO PALPAVEL: 1. SIM 2. NÃO			
DESCREVER:			
ASCITE PALPAVEL: 1. SIM 2. NÃO			
DESCREVER:			
GENITO-URINARIA/URGENCIA URINARIA: 1. SIM		TEMPO: ANOS MESES	
2. NÃO			
INCONTINENCIA: 1. SIM 2. NÃO		TEMPO: ANOS MESES	
IMPOTENCIA: 1. SIM 2. NÃO		TEMPO: ANOS MESES	
FRIGIDEZ: 1. SIM 2. NÃO		TEMPO: ANOS MESES	
DOR LOMBAR: 1. SIM 2. NÃO		TEMPO: ANOS MESES	
DESCRICAO DOS PROBLEMAS:			
DORES NAS PERNAS: 1. SIM 2. NÃO		TEMPO: ANOS MESES	
DESCREVER:			
DISESTESIAS: 1. SIM 2. NÃO		TEMPO: ANOS MESES	
PARESTESIAS: 1. SIM 2. NÃO		TEMPO: ANOS MESES	
MARCHA: 1. SIM 2. NÃO		TEMPO: ANOS MESES	

MEM.SUPERIORES/PERDA SEN.DEDOS: 1. SIM 2. NÃO	TEMPO: ANOS MESES
DORES MUSCULARES: 1. SIM 2. NÃO	TEMPO: ANOS MESES
ATROFIA MUSCULAR: 1. SIM 2. NÃO	TEMPO: ANOS MESES
ARTICULAR: 1. SIM 2. NÃO	TEMPO: ANOS MESES
SIST.NERVOSO/EX.NEUROLOGICO: 1. SIM 2. NÃO	
SUMARIO:	
PSIQUISMO: 1. SIM 2. NÃO	
IMPRESSAO FINAL:	
6.PLANEJAMENTO PARA O CLIENTE	
TESTES SOLICITADOS:	
BIOQUIMICA: 1. SIM 2. NÃO	
HEMATOLOGICOS: 1. SIM 2. NÃO	
INTERLEUCINAS: 1. SIM 2. NÃO	
IMUNOFENOTIPAGEM: 1. SIM 2. NÃO	
CELULAS: 1. SIM 2. NÃO	
FILARIA: 1. SIM 2. NÃO	
BETA2 MICROGLOBULINA: 1. SIM 2. NÃO	
PARASITOLÓGICO DE FEZES: 1. SIM 2. NÃO	
OUTROS:	
LCR: 1. SIM 2. NÃO	
ELETROMIOGRAFIA: 1. SIM 2. NÃO	
PARA FAMILIARES:	
EX.IMAGEM: 1. SIM 2. NÃO	
ENCAMINHAMENTOS:	
NEUROLOGISTA: 1. SIM 2. NÃO	
OFTALMOLOGISTA: 1. SIM 2. NÃO	
DERMATOLOGISTA: 1. SIM 2. NÃO	
PSICOLOGO: 1. SIM 2. NÃO	
UROLOGISTA: 1. SIM 2. NÃO	
GASTROENTEROLOGISTA: 1. SIM 2. NÃO	
OUTROS:	
RETORNO EM:	
7. RESULTADOS DE EXAMES	
ELISA: 1. POSITIVO 2. NEGATIVO	
W.BLOT: 1. POSITIVO 2. NEGATIVO	
GLICOSE: mg/100ml	
UREIA: mg/100ml	
CREATININA: mg/100ml	
ACIDO URICO: mg/100ml	
CALCIO: mg/100ml	
FOSFORO: mg/100ml	
BILIRRUBINA TOTAL: mg/100ml	
BILIRRUBINA DIRETA: mg/100ml	
BILIRRUBINA INDIRETA: mg/100ml	
TRANS. GLUT. OXALACETICA (AST): U/L	
TRANS. GLUT.PIRUVICA (ALT): U/L	
FOSFATASE ALCALINA: UI/L	
DEHIDROGENASE LÁTICA (DHL): U/L	
PROTEINAS TOTAIS: g/dl	
ALBUMINA: g/dl	
ALFA 1: g/dl	

ALFA 2: g/dl
BETA: g/dl
GAMA: g/dl
A/G:
RETICULÓCITOS: %
B2 MICROGLOBULINAS: mg/L
PCR para HTLV: I
PCR para HTLV: II
HEMOGRAMA
HEMACIAS: / mm ³
HEMOGLOBINA: g/dl
HEMATOCRITO: %
VCM: fl
HCM: pg
CHCM: g/dl
RDW: %
INTERPRETAÇÃO:
PLAQUETAS: /mm ³
INTERPRETAÇÃO:
LEUCOITOS: p/mm ³
BLASTOS: mm ³
PROMIELOCITOS: mm ³
MIELOCITOS: mm ³
METAMIELOCITOS: mm ³
BASTONETES: mm ³
SEGMENTADOS: mm ³
EOSINOFILOS: mm ³
BASOFILOS: mm ³
LINF. TÍPICOS: mm ³
LINF. ATÍPICOS: mm ³
MONOCITOS: mm ³
INTERPRETAÇÃO:
SUMARIO DE URINA:
COR:
ASPECTO:
DEPOSITO:
pH:
DENSIDADE:
ELEMENTOS ANORMAIS
HEMOGLOBINA:
BILIRRUBINA:
UROBILINOGENIO:
CETONAS:
GLICOSE:
PROTEINAS:
NITRITO:
SEDIMENTOSCOPIA
LEUCOCITOS: P/CAMPO (x)
HEMACIAS: P/CAMPO (x)
CELULAS EPITELIAIS:

PARASITOLÓGICO
MATERIAL:
METODO:
MACROSCOPIA:
CONSISTÊNCIA:
SANGUE:
MUCO:
COR:
pH:
MICROSCOPIA
PROTOZOÁRIOS:
HELMINTOS:
PESQUISA DE STRONGYLOIDES STERCORLIS
METODO:
MATERIAL:
RESULTADO:

APÊNDICE B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

Título do Projeto: Análise da Evolução Clínica, Epidemiológica e dos fatores de risco de portadores do Vírus HTLV-I/II em Pernambuco.

Pesquisador Principal: Paula Loureiro

Orientadores: Dra. Yara Gomes e Dr. Eduardo Freese – Centro de Pesquisa Aggeu Magalhães

Pesquisadores: Polyanna Christine Bezerra Ribeiro e Bruna Cavalcanti Arruda

Local de realização do estudo: Hospital Hemope. Rua Joaquim Nabuco, 171, Graças, Recife/PE

Eu _____, brasileiro, maior, portador da cédula de identidade nº _____, expedida por _____, CPF: nº _____, residente e domiciliado na rua (av) _____, na cidade _____,

como portador da infecção pelo vírus HTLV I/II, fui selecionado(a) para participar do estudo cujo objetivo é analisar o perfil sócio-econômico-demográfico e a evolução clínica-laboratorial dos indivíduos infectados pelo HTLV-I/II. Fui informado que será aplicado um questionário, realizado um exame clínico completo sendo analisado também, através de exames laboratoriais, meu sangue e materiais biológicos, além de ser confirmado o subtipo do vírus HTLV-I e II e a carga viral. Fui informado ainda que para a investigação epidemiológica é necessária a minha autorização e dos meus familiares e/ou contactantes, para coletar materiais biológicos para avaliar a sorologia para o HTLV-I/II e exames confirmatórios, tipo.PCR, Western Blot e exames do gen do vírus.

Estou ciente ainda de que:

- a minha participação não é obrigatória e que, a qualquer momento, poderei desistir ou retirar meu consentimento, sem que haja prejuízo para mim em detrimento ao pesquisador ou a Instituição;
- durante a pesquisa poderei tirar qualquer dúvida, recebendo novos esclarecimentos por parte do(s) pesquisador(es);
- o pesquisador assegurará o sigilo sobre minha identidade com relação aos dados fornecidos.

Diante do exposto e ciente do que me foi esclarecido, concordo em participar da pesquisa, assinando o presente documento em duas vias de igual teor, juntamente com os pesquisadores responsáveis que a tudo se comprometem, na presença de 02 (duas) testemunhas, que a tudo assistiram.

Recife, ____ de _____ de _____

Paula Loureiro - Pesquisador(a) Fone: 92456766/ 34164660/ 32683623
e-mail: paula.loureiro@nkb.com.br

Participante

Testemunha

Testemunha

ANEXOS

ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA

ANEXO B - PUBLICAÇÕES

PUBLICAÇÃO 1

ARRUDA, B; LIRA, R.; LOUREIRO, P.; SOUZA, W.V.; BRANDÃO, L.; SOUZA, P.; GOMES, Y.M. Avaliação da técnica de PCR em tempo real no diagnóstico da infecção pelo HTLV-I. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, São Paulo, v. 30, n. 1, 2008.

PUBLICAÇÃO 2

LOUREIRO, P.; POMBO-OLIVEIRA, M. D. S.; GIRÃO, A. Infecção pelo HTLV. In: HINRICHSEN, S. L. (Ed.). **DIP - Doenças infecciosas parasitárias**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005. p. 65-75

PUBLICAÇÃO 3

LOUREIRO, P. Infecção pelo HTLV. In: RAMOS, H. et al (Ed.). **Condutas em doenças infecciosas**. Rio de Janeiro: MEDSI, 2004. p. 458-469.