



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

SAMANTHA ASSIS DE AGUIAR

PREVALÊNCIA DE HTLV-1 E HTLV-2 EM PORTADORES DE *Strongyloides*  
*stercoralis*, PARÁ, BRASIL

Belém  
2012

SAMANTHA ASSIS DE AGUIAR

PREVALÊNCIA DE HTLV-1 E HTLV-2 EM PORTADORES DE *Strongyloides stercoralis*, PARÁ, BRASIL.

Dissertação de Mestrado apresentada à banca examinadora do Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais, do Núcleo de Medicina Tropical, da Universidade Federal do Pará como requisito parcial para obtenção do título de mestre em Doenças Tropicais.

Orientador: Prof. Dr. Evander de Jesus Oliveira Batista

Co-Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup>. Máisa Silva de Sousa

Belém  
2012

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

---

Aguiar, Samantha Assis de  
Prevalência de HTLV-1 e HTLV-2 em portadores  
de *Strongyloides stercoralis*, Pará, Brasil /  
Samantha Assis de Aguiar; orientador, Evander de  
Jesus Oliveira Batista; co-orientador, Maísa Silva de  
Sousa. – 2012.

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

1. HTLV-1. 2. HTLV-2. Estrongiloidíase. I. Batista,  
Evander, de Jesus Oliveira, orient. II. Sousa, Maísa  
Silva de, co-orient. III. Título.

CDD: 22. 616.9188



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

SAMANTHA ASSIS DE AGUIAR

PREVALÊNCIA DE HTLV-1 E HTLV-2 EM PORTADORES DE *Strongyloides stercoralis*, PARÁ, BRASIL.

Dissertação de Mestrado apresentada para obtenção do título de Mestre em Doenças Tropicais.

Aprovado em: 12 de Março de 2012

Banca examinadora

---

Prof. Dr. Evander de Jesus Oliveira Batista  
Orientador / UFPA

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup>. Máisa Silva de Sousa  
Co-Orientadora /UFPA

---

Prof. Dr. Anderson Manoel Herculano Oliveira da Silva  
Universidade Federal do Pará-UFPA

---

Prof.<sup>a</sup>. Dr.<sup>a</sup>. Greice de Lemos Cardoso  
Universidade Federal do Pará-UFPA

---

Prof. Dr. Sergio Marcelo Rodriguez Málaga  
Universidade Federal do Pará-UFPA

## DEDICATÓRIA

Em primeiro lugar a Deus, amor supremo, pela oportunidade da vida, pela capacidade concedida e por permitir que este trabalho se concretizasse.

A meus pais, Benjamin José Martins de Aguiar e Maria das Graças Assis de Aguiar, não há palavras que possam descrever o amor e a gratidão pelas duas pessoas que tantas oportunidades me proporcionaram e com quem quero celebrar e compartilhar a alegria do fechamento deste ciclo.

Ao meu marido Antonio Paulo, por fazer parte dos momentos mais importantes da minha vida, por todo auxílio, pelo amor, pela compreensão e pela paciência.

Ao meu filho João Paulo, razão da minha vida, pelo amor e dedicação que me permitiu chegar até aqui.

## AGRADECIMENTOS

Ao Prof.Dr. Evander de Jesus Oliveira Batista, pela oportunidade de orientação, por ter acreditado junto comigo neste projeto, pelo auxílio fundamental na concretização do mesmo e pelos seus exemplos de ética e disciplina que procuro ter como referência.

A Prfª. Drª. Maísa Silva de Sousa, por seu exemplo de dedicação e profissionalismo, exemplo de moral e comprometimento. Obrigada pela oportunidade, confiança, pela amizade e pelos ensinamentos científicos e de vida. Agradeço também por permitir a continuidade do meu conhecimento científico.

A Larissa Pereira de Carvalho, pela amizade, pela inestimável colaboração, pela sua dedicação e disponibilidade. Muito Obrigada.

Aos pacientes, por aceitarem participar do estudo, cedendo as amostras e informações.

Ao Núcleo de Medicina Tropical- UFPA por viabilizar a realização deste trabalho.

A Secretaria Executiva de Educação (SEDUC), pela oportunidade que me foi concedida para o desenvolvimento desta pesquisa.

Aos profissionais de saúde do Laboratório de Análises Clínicas do HUIBB/UFPA, em especial, ao Dilermando Travassos Filho e Daniel Silva, por estarem sempre prestativos e dispostos a ajudar.

Aos meus grandes amigos do Laboratório de Biologia Molecular e Celular: Ana Camila Oliveira Alves, Camila Amaral Vilhena, Ildison Rosemberg Alves de Souza, Jaqueline Helen Godinho Costa, Louise de Souza Canto Ferreira, Raimunda Marques de Carvalho, Sheyla Fernanda da Costa Barbosa. Meus sinceros agradecimentos pelo companheirismo, convivência extremamente agradável, colaborações, paciência e pelos momentos de descontração que marcaram este período.

À equipe da biblioteca, especialmente a Valdenira Maria de Jesus Moreira, obrigada pela sua dedicação, competência e contribuição para a realização deste trabalho.

Ao Dr. Carlos Araújo da Costa, pelo auxílio com seus conhecimentos e experiências.

A Risoleide Cristina da Costa Barbosa, pela colaboração nas análises estatísticas gerados neste trabalho.

A todos que contribuíram direta ou indiretamente para a realização deste trabalho.

“A ciência humana de maneira nenhuma nega a existência de Deus. Quando considero quantas e quão maravilhosas coisas o homem compreende, pesquisa e consegue realizar, então reconheço claramente que o espírito humano é obra de Deus, e a mais notável”

Galileu Galilei

## RESUMO

O *Strongyloides stercoralis* é um nematódeo intestinal de seres humanos causador da estrogiloidíase, doença com distribuição mundial especificamente comum em regiões tropicais e subtropicais. Estudos epidemiológicos têm demonstrado a existência da associação desta parasitose com o Vírus Linfotrópico de Células T Humanas do tipo 1 (HTLV-1). Em regiões onde ambos agentes são endêmicos, a coinfeção pode resultar no desenvolvimento da estrogiloidíase grave, pois o HTLV-1 provoca uma redução na produção dos componentes imunológicos participantes dos mecanismos de defesa contra *S. stercoralis*. Baseado nessa questão, esse estudo pretendeu contribuir para esclarecer o papel da imunossupressão induzida pelo HTLV-1 e HTLV-2 na persistência e disseminação do *Strongyloides stercoralis*. Testes sorológicos e moleculares foram utilizados para verificar a frequência da infecção pelo HTLV-1 e HTLV-2 nos portadores de *S. stercoralis* atendidos no Hospital Universitário João de Barros Barreto em Belém-Pará, no período de Julho de 2009 a Junho de 2011. Nesse estudo observamos a frequência (5,50%) de anticorpos anti-HTLV-1 e HTLV-2 em portadores de *Strongyloides stercoralis*. A prevalência de HTLV-1 (3,67%) foi superior à de HTLV-2 (0,92%). A análise da amostra estudada mostrou que não houve diferenças estatísticas significativas na frequência do HTLV-1 e HTLV-2 entre homens e mulheres. Quanto à distribuição dos portadores de HTLV-1 e HTLV-2 por faixa etária, observou-se maior frequência do vírus entre os pacientes com idade mais avançada. Baseados nos resultados deste estudo, concluímos que há necessidade de medidas profiláticas que previnam a disseminação do HTLV-1 e HTLV-2 entre portadores de *S. stercoralis* e como consequência evitar o desenvolvimento de complicações resultantes da associação desses agentes.

Palavras – chave: *Strongyloides stercoralis*. Vírus Linfotrópico de Células T Humanas do tipo 1 e 2. HTLV-1 e HTLV-2.

## ABSTRACT

The *Strongyloides stercoralis* is an intestinal nematode of humans that causes strongyloidiasis, a disease with worldwide distribution particularly common in tropical and subtropical regions. Epidemiological studies have demonstrated the existence of an association of this parasitic disease with Human T-cell Lymphotropic Virus type 1 (HTLV-1). In regions where both agents are endemic, the coinfection may result in the development of severe strongyloidiasis, because HTLV-1 causes a reduction in the production of immune components participating in the defense mechanisms against *S. stercoralis*. Based on this question, this study wanted to help and clarify the role of immunosuppression induced by HTLV-1 and HTLV-2 in the persistence and dissemination of *Strongyloides stercoralis*. Serological and molecular tests were used to assess the frequency of HTLV-1 and HTLV-2 in patients with *S. stercoralis* treated at University Hospital João de Barros Barreto, Belém Pará, in the period July 2009 to June 2011. In this study, we observed the frequency (5.50%) of anti-HTLV-1 and HTLV-2 in patients with *Strongyloides stercoralis*. The prevalence of HTLV-1 (3.67%) was higher than that of HTLV-2 (0.92%). The analysis of the sample showed no statistically significant differences in the frequency of HTLV-1 and HTLV-2 among men and women. At the distribution of patients with HTLV-1 and HTLV-2 by age group, we observed a higher frequency of the virus among patients with older age. Based on the results in this study, we conclude that there is need for prophylactic measures to prevent the spread of HTLV-1 and HTLV-2 among carriers of *S. stercoralis* and consequently prevent the development of complications resulting from the combination of these agents.

Keywords: *Strongyloides stercoralis*. Human T cell Lymphotropic Virus Type 1 and 2. HTLV-1 and HTLV-2.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 01.	Representação esquemática das formas evolutivas de <i>S. stercoralis</i>	19
FIGURA 02.	Fêmea parasita de <i>Strongyloides stercoralis</i> .....	20
FIGURA 03.	Ovos de <i>Strongyloides stercoralis</i> .....	20
FIGURA 04.	Larvas de primeiro estágio de <i>Strongyloides stercoralis</i> .....	21
FIGURA 05.	Larva filarióide de <i>Strongyloides stercoralis</i> .....	22
FIGURA 06.	Fêmea de vida livre de <i>Strongyloides stercoralis</i> .....	22
FIGURA 07.	Macho de vida livre de <i>Strongyloides stercoralis</i> .....	23
FIGURA 08.	Ciclo Biológico de <i>Strongyloides stercoralis</i> .....	24
FIGURA 09.	Distribuição geográfica mundial de <i>Strongyloides stercoralis</i> .....	25
FIGURA 10.	Representação esquemática das principais estruturas do vírus HTLV.....	30
FIGURA 11.	Representação esquemática dos genes do HTLV.....	32
FIGURA 12.	Ciclo de replicação do HTLV.....	33
FIGURA 13.	Formas de transmissão do HTLV entre humanos.....	35
FIGURA 14.	Distribuição geográfica global do HTLV-1 e HTLV-2.....	39
FIGURA 15.	Informações sócio-econômicas dos. pacientes estudados.....	56
FIGURA 16.	Distribuição por gênero dos portadores de <i>Strongyloides stercoralis</i> estudados.....	57
FIGURA 17.	Dados relacionados à faixa etária dos pacientes estudados.....	58
FIGURA 18.	Dados relacionados à etnia dos pacientes estudados.....	58
FIGURA 19.	Dados relacionados ao estado civil dos pacientes estudados.....	59
FIGURA 20.	Dados relacionados à escolaridade dos pacientes estudados.....	59
FIGURA 21.	Principais fatores de riscos para a infecção pelo HTLV-1 e HTLV-2.	60
FIGURA 22.	Principais fatores de riscos para estrogiloidíase.....	61
FIGURA 23.	Frequência de anticorpos anti-HTLV-1 e HTLV-2 em portadores de <i>Strongyloides stercoralis</i> .....	61

FIGURA 24.	Soroprevalência do HTLV-1 e HTLV-2 nos portadores de Strongyloides stercoralis.....	62
FIGURA 25.	Diferença das médias de idade entre portadores de Strongyloides stercoralis reagentes e não reagentes para HTLV-1 e HTLV-2.....	64
FIGURA 26.	Prevalência de HTLV-1 e HTLV-2 em portadores de Strongyloides stercoralis.....	64
FIGURA 27.	Imagem de gel de agarose 2%, após eletroforese, com resultado de PCR para HTLV.....	65
FIGURA 28.	Imagem de gel de agarose 3%, após eletroforese, com resultado de digestão enzimática do produto de PCR para HTLV.....	66

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATLL	Leucemia/ linfoma de células T do adulto
°C	Grau Celsius
CMV	Citomegalovírus
DIH	Dermatite infecciosa associada ao HTLV-1
DNA	Deoxyribonucleic Acid (ácido desoxirribonucléico)
DST	Doenças sexualmente transmissíveis
EDTA	Ácido etilenodiamino tetra-acético
Env	Envelope
Foxp <sup>3</sup>	Fator de transcrição
Gag	Antígeno grupo específico
GP	Glicoproteína
HAM	Mielopatia Associada ao HTLV-1
HAU	Uveíte endógena
HIV	Vírus da Imunodeficiência Adquirida HTLV
	Vírus Linfotrópico de Células T Humanas
HUJBB	Hospital Universitário João de Barros Barreto
H <sub>0</sub>	Hipótese nula
H <sub>1</sub>	Hipótese alternativa
IFN-γ	Interferon γ
IFN-α	Interferon α
IL	Interleucina
IgA	Imunoglobulina de classe A
IgE	Imunoglobulina da classe E
IgG	Imunoglobulina de classe G
KDa	Unidade de massa atômica
Kb	Quilobases
LBCM	Laboratório de Biologia Celular e Molecular
LCR	Líquido cefalorraquidiano
LLTA	Leucemia/Linfoma de Células T do Adulto
LTR	Long Terminal Repeats (terminal de longa repetição nucleotídica)
L3	Larvas filarióides infectantes
L1/L2	Larvas rabditóides
MG	Miligramas
ml	Mililitro
mm	Milímetro
mg	Micrograma
MS	Ministério da Saúde
nm	Nanômetro
NMT	Núcleo de Medicina Tropical
OMS	Organização Mundial da Saúde
ORF	Open Reading Frames (regiões de leitura aberta)
p19, 24 e 15	Proteínas do core viral
PCR	Polimerase chain reaction (reação em cadeia da polimerase)
PET	Paraparesia Espástica Tropical
PET/MAH	Paraparesia Espástica Tropical/Mielopatia Associada ao HTLV-1
Pro/pol	Polimerase
Px	Proteína estrutural
RNA	Ribonucleic Acid (ácido ribonucléico)
RNA <sub>m</sub>	Ribonucleic Acid Messenger (ácido ribonucléico mensageiro)
Rex	Regulator of expression
S. stercoralis	Strongyloides stercoralis
SNC	Sistema Nervoso Central

STLV-3	Simian T – linfotropic vírus – 3
Tax	Proteína regulatória
T CD4 <sup>+</sup>	Linfócito T auxiliar
T CD25 <sup>+</sup>	Linfócito T auxiliar
T CD 8 <sup>+</sup>	Linfócito T citotóxico
TGFβ	Fator de transformação de crescimento
Th1	Linfócitos T auxiliares do tipo 1
Th2	Linfócitos T auxiliares do tipo 2
TNF	Tumor necrosis factor (fator de necrose tumoral)
Treg	Células T regulatórias
UDIs	Usuários de drogas intravenosas
UFPA	Universidade Federal do Pará
μL	Microlitro
μm	Micrômetro

## SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	15
2.	JUSTIFICATIVA.....	17
3.	REFERENCIAL TEÓRICO.....	18
3.1.	Strongyloides stercoralis.....	18
3.1.1.	Histórico do Strongyloides stercoralis.....	18
3.2.	BIOLOGIA DE Strongyloides stercoralis.....	19
3.2.1.	Características Morfológicas de Strongyloides stercoralis.....	19
3.2.2.	Ciclo Biológico de Strongyloides stercoralis.....	23
3.3.	EPIDEMIOLOGIA DE Strongyloides stercoralis.....	25
3.4.	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE ESTRONGILOIDÍASE.....	26
3.5.	O VÍRUS LINFOTRÓPICO DE CÉLULAS T HUMANAS (HTLV).....	28
3.5.1.	Histórico do HTLV.....	28
3.6.	BIOLOGIA DO HTLV.....	29
3.6.1.	Características Morfológicas do HTLV.....	29
3.6.2.	Ciclo de replicação viral.....	32
3.6.3.	Vias de transmissão do HTLV.....	33
3.7.	EPIDEMIOLOGIA DO HTLV.....	36
3.8.	DOENÇAS ASSOCIADAS AO HTLV.....	39
3.8.1.	Leucemia /Linfoma de Células T do Adulto (ATLL).....	40
3.8.2.	Paraparesia Espástica Tropical / Mielopatia Associada ao HTLV-1(PET/MAH).....	42
3.8.3.	Dermatite Infectiva.....	43
3.8.4.	Uveíte.....	44

3.9.	DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO PELO HTLV.....	45
4.	OBJETIVOS.....	48
4.1.	OBJETIVO GERAL.....	48
4.2.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	48
5.	HIPÓTESES.....	49
6.	MATERIAL E MÉTODO.....	50
6.1.	POPULAÇÃO DO ESTUDO.....	50
6.2.	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	50
6.3.	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	50
6.4.	DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	50
6.5.	AMOSTRA.....	50
6.6.	ANÁLISES LABORATORIAIS.....	51
6.6.1.	Sorologia para HTLV- 1 e HTLV-2.....	51
6.6.2.	Análise molecular.....	52
6.7.	ANÁLISES ESTATÍSTICAS.....	53
6.8.	ASPECTOS ÉTICOS.....	54
6.8.1.	Avaliação de Riscos e Benefícios.....	54
6.8.2.	Apreciação ética.....	54
7.	RESULTADOS.....	56
7.1.	PERFIL DA POPULAÇÃO ESTUDADA.....	56
7.2.	PREVALÊNCIA DOS PRINCIPAIS FATORES DE RISCOS NOS PACIENTES ESTUDADOS.....	60
7.3.	ANÁLISE SOROLÓGICA PARA HTLV- 1 E HTLV-2.....	61
7.4.	IDENTIFICAÇÃO DOS TIPOS DE HTLV-1 E HTLV-2.....	64
7.5.	ANÁLISE MOLECULAR.....	65
8.	DISCUSSÃO.....	67
9.	CONCLUSÃO.....	73

REFERÊNCIAS.....	74
APÊNDICES.....	84
ANEXOS.....	87

## 1- INTRODUÇÃO

O *Strongyloides stercoralis* é um nematóide do gênero *Strongyloides*, de elevada prevalência em todo o mundo. A doença, estrogiloidíase, produzida por esse verme é uma das mais frequentes helmintoses intestinais em países tropicais e subtropicais, sendo o homem, seu principal reservatório, e a principal fonte de infecção (BRAGA et al., 2010).

Deficiência de saneamento básico, tais como falta de instalações sanitárias, defecação no peridomicílio, ingestão de água e alimentos contaminados, e os hábitos da população, como o não-uso de calçados, são elementos essenciais na transmissão desta parasitose em países subdesenvolvidos e em desenvolvimento (CIRMERNAN et al., 2001).

*S. stercoralis* é um enteroparasita com a capacidade de completar o seu ciclo de vida em seu hospedeiro através de um ciclo assexuado auto-infeccioso (MEAMAR et al., 2007). Embora predomine em crianças, devido à frequente permanência em solo contaminado, pode ocorrer em qualquer idade. A maioria dos indivíduos infectados por esse verme tem doença crônica assintomática, ou oligossintomática, do trato gastrointestinal (VELOSO et al., 2008).

A auto-infecção pode resultar em infecção persistente por décadas após a exposição original e, em pacientes imunodeprimidos, pode determinar um quadro de alta gravidade, com hiperinfecção acometendo pulmões e trato gastrointestinal ou a disseminação fulminante envolvendo órgãos e tecidos fora do ciclo natural do parasito, com taxas de casos fatais acima de 70%. Os primeiros relatos de hiperinfecção são de Cruz et al.(1966) e Rogers e Nelson (1966), que independentemente documentaram a ocorrência de estrogiloidíase fatal associada à diminuição da imunidade celular (VELOSO et al., 2008).

*S. stercoralis* é reconhecido como um agente oportunista que causa infecções graves em pacientes que recebem medicamentos imunossupressores (MONTES et al., 2009). Recentemente, tem sido demonstrado associação deste parasito com o vírus linfotrópico de células T humanas do tipo 1 (HTLV-1), com apresentação de formas graves e recorrência após o tratamento (PORTO et al., 2002).

Um estreito relacionamento entre estrogiloidíase e infecção pelo HTLV- 1 tem sido relatado em áreas endêmicas das duas doenças. Esta associação se deve a dois fatores: ao comprometimento do sistema imunológico e a diminuição da eficácia das drogas anti-helmíntica em pacientes coinfectados pelo HTLV-1 e helmintos (HIRATA et al., 2006).

Cerca de 20 milhões de pessoas estão infectadas pelo HTLV em todo o mundo, sendo 2,5 milhões no Brasil, mas as taxas de soroprevalência diferem de acordo com a área geográfica, a composição sócio-econômica e os comportamentos de risco individuais. A infecção por este vírus se caracteriza por ser lenta e persistente e pode ocorrer de forma vertical (de mãe para filho), horizontal (por relação sexual) e parenteral (transfusão de sangue infectado). A maioria dos infectados pelo vírus linfotrópico de células T humana (HTLV) é assintomático, tornando-se a principal fonte de infecção para comunidades e familiares (CARNEIRO-PROIETTI, 2006).

Baseado no exposto, esta pesquisa pretendeu investigar a freqüência da coinfeção de HTLV-1 e HTLV-2 em portadores de *Strongyloides stercoralis* atendidos no Hospital Universitário João de Barros Barreto (UFPA) - Belém, Pará.

## 2- JUSTIFICATIVA

A infecção pelos vírus HTLV-1 e HTLV-2 encontra-se presente em todas as regiões brasileiras, mas as prevalências variam de estado para estado, sendo mais elevadas na Bahia, Pernambuco e Pará. As estimativas indicam que o Brasil possui o maior número absoluto de indivíduos infectados no mundo (SANTOS et al., 2009).

O HTLV-1 (vírus linfotrópico de células T humanas tipo 1) tem sido associado, através de estudos epidemiológicos, à infecção por helmintos, principalmente na associação com a infecção pelo *Strongyloides stercoralis*. Têm sido documentadas não somente uma associação epidemiológica entre estes dois agentes, como também uma menor resposta terapêutica e uma maior susceptibilidade para desenvolver estrogiloidíase disseminada em indivíduos infectados pelo HTLV-1 (CARNEIRO- PROIETTI, 2006).

O indivíduo infectado pelo HTLV-1, embora tenha uma chance relativamente alta de permanecer assintomático durante toda a sua vida, pode, por mecanismos ainda não muito conhecidos, evoluir para doenças de natureza neoplásica, tais como a Leucemia / Linfoma de Células T do Adulto (ATLL), ou evoluir para um quadro sintomático de natureza inflamatória degenerativa que afeta predominantemente a coluna vertebral, conhecido como Paraparesia Espástica Tropical / Mielopatia (PET/MAH) (SILVA et al., 2007).

O impacto das doenças associadas ao HTLV-1, para o indivíduo e para o coletivo é frequentemente danoso. Não existe vacina preventiva e o prognóstico da ATLL e PET/MAH é em geral pobre, em termos de sobrevida e qualidade de vida. O custo financeiro e social para o indivíduo, sua família e o sistema de saúde pode ser imenso nos casos de PET/MAH e inestimável nos casos de ATLL. Portanto, intervenções em saúde pública, tais como aconselhamento e educação dos indivíduos e comunidades com alta vulnerabilidade são de fundamental importância.

Diante do impacto das doenças associadas ao HTLV-1 e visando a identificação precoce, controle da propagação do vírus e encaminhamento para suporte clínico – terapêutico, tornou-se necessário investigar a infecção por este vírus em portadores de *Strongyloides stercoralis*, uma vez que essa associação tem sido relatada na literatura.

### 3 – REFERENCIAL TEÓRICO

#### 3.1 – *Strongyloides stercoralis*

##### 3.1.1 – Histórico do *Strongyloides stercoralis*

Em 1876, o médico Frances Louis Normand, foi o primeiro a descobrir as larvas de *Strongyloides stercoralis* e a reconhecer o verme em material fecal de soldados franceses que vieram da Cochinchina (sudeste asiático, atual Vietnã); os vermes foram descritos pelo farmacêutico Bavay, em 1876, com o nome de *Anguillula stercoralis* (KOZUBSKY E ARCHELLI, 2004). Esse parasito apresenta um ciclo evolutivo complexo, com uma fase estercoral constituída por vermes de vida livre e outra fase intestinal representada pela fêmea parasita.

Em decorrência do complexo ciclo biológico, apresentando diferentes morfologias, o helminto recebeu diversas nomenclaturas. Em 1902, Stiles e Hassal finalmente o denominaram *Strongyloides stercoralis* (em grego, “*Strongylos*” significa arredondado ou esférico) (NEVES, 2000).

Os conhecimentos sobre o ciclo evolutivo, o tipo de reprodução da fêmea parasita e vermes do ciclo de vida livre suscitaram, durante muitos anos, controvérsias entre pesquisadores. Sandground, em 1925, considerou as fêmeas parasitas, hermafroditas. Kreis, em 1932 e Faust, em 1933, assinalaram a presença de vermes machos no ciclo parasitário; estes achados foram refutados por outros pesquisadores, pois os exemplares por eles descritos apresentavam morfologia igual à dos exemplares da geração de vida livre. Graham, em 1936, através da infecção experimental com uma única larva infectante de *Strongyloides ratti*, demonstrou que os machos são desnecessários para a produção de ovos viáveis. Admite-se hoje, que a fêmea parasita produza ovos por partenogênese (CIMERNAN et al., 2001).

O *Strongyloides stercoralis* é um nematóide parasita mundialmente distribuído encontrado com maior intensidade em áreas de clima tropical da África, Ásia, leste europeu e países da América, como Colômbia, Peru, Brasil, Chile. As condições ambientais, temperatura entre 25-30°C e solo do tipo arenoso são essenciais para o desenvolvimento das fases de vida livre e larvas infectantes deste parasito na natureza (BONA E BASSO, 2008).

## 3.2 – BIOLOGIA DE *Strongyloides stercoralis*

### 3.2.1 – Características Morfológicas de *Strongyloides stercoralis*

O *Strongyloides stercoralis* é um nematóide cilíndrico que apresenta seis formas evolutivas com aspectos morfológicos distintos: fêmea partenogenética parasita, ovos, larvas rhabditóides, larvas filarióides e fêmeas e machos de vida livre.

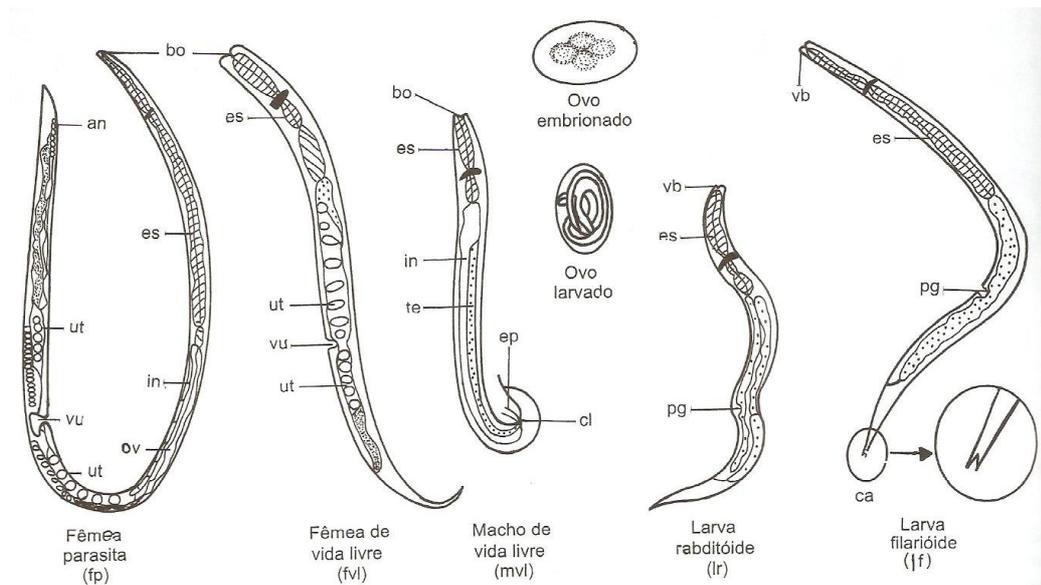


Figura 1: Representação esquemática das formas evolutivas de *S. stercoralis*  
Fonte: NEVES, 2000

#### Fêmea Partenogenética Parasita

Possui corpo cilíndrico com aspecto filiforme longo, extremidade anterior arredondada e posterior afilada. Mede aproximadamente 2,2 mm de comprimento por 0,04 mm de diâmetro. Apresenta cutícula fina e transparente, levemente estriada no sentido transversal em toda a extensão do corpo; extremidade anterior dotada de pequena abertura oral que se comunica com o esôfago longo, cilíndrico, e em seguida ao intestino, reto e ânus (NEVES, 2000). O aparelho genital em disposição ou divergente apresenta ovários, ovidutos, vulva localizada no terço posterior do corpo, que se comunica com o útero. Este contém os ovos, alinhados em diferentes estágios de desenvolvimento embrionário, no máximo até nove em cada ramo uterino. A fêmea parasita de *S. stercoralis* é considerada ovovivípara, pois os ovos expulsos contêm uma larva no seu interior (CIRMERNAN et al., 2001).



Figura 2: Fêmea parasita de *Strongyloides stercoralis*. Escala=400 $\mu$ m  
Fonte: FABRIZIO et al., 2009

### Ovos de *Strongyloides stercoralis*

São elípticos de parede fina e transparente. Os originários da fêmea parasita medem 0,05 mm de comprimento por 0,03 mm de largura e os da fêmea de vida livre são maiores, medindo 0,07 mm de comprimento por 0,04 mm de largura. No interior dos ovos encontram-se larvas de primeiro estágio. Raramente, ovos são encontrados nas fezes do indivíduo infectado, uma vez que as larvas eclodem muito rapidamente.

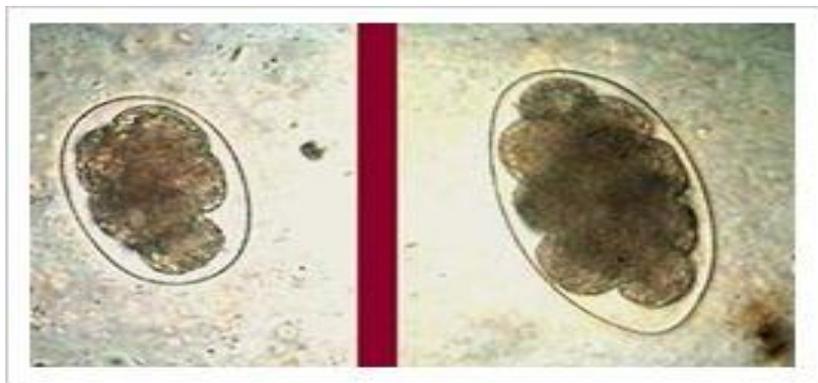


Figura 3: Ovos de *Strongyloides stercoralis*  
Fonte: [www. biomedicinapadrão.com](http://www.biomedicinapadrão.com)

### Larvas Rabditóides ou Larvas de Primeiro Estágio

Uma vez eclodidas dos ovos, as larvas se insinuam no epitélio glandular, luz intestinal e fezes. Por essa razão, em infecções por *S. stercoralis*, as larvas rabditóides são encontradas nas fezes. Estas medem entre 200-300  $\mu$ m de comprimento por 14-16  $\mu$ m de diâmetro. A morfologia do esôfago deste estágio deu origem ao nome da larva. Ao esôfago seguem-se intestino, reto e ânus

(CIRMERNAN et al., 2001). A larva rabditóide de *S. stercoralis* apresenta o vestíbulo bucal curto (2-3  $\mu\text{m}$ ) e o primórdio genital nítido (seta negra) na seção média da larva, formado por um conjunto de células localizadas um pouco abaixo do meio corpo.

Visualizadas a fresco, as larvas se mostram muito ágeis com movimentos ondulatórios. As larvas originadas da fêmea parasita atingem o meio externo, sendo encontradas de uma a vinte larvas por grama de fezes. Nas formas disseminadas são encontradas na bile, no escarro, na urina, nos líquidos duodenal, pleural e cefalorraquidiano (NEVES, 2000).



Figura 4: Larvas de primeiro estágio de *Strongyloides stercoralis*  
Fonte: KOZUBSKY et al., 2009

#### Larvas Filarióides

São encontradas no meio externo (fezes e solo); são oriundas de um processo de diferenciação e segunda muda larval a partir da larva de segundo estágio. Medem aproximadamente 500  $\mu\text{m}$  de comprimento por 10  $\mu\text{m}$  de largura. O tubo digestivo é constituído de esôfago, intestino, reto e ânus. O esôfago é longo, filariforme e ocupa quase metade do comprimento do corpo da larva. A porção anterior é ligeiramente afilada e a posterior afina-se gradualmente, terminando em duas pontas, conhecida como cauda entalhada (KOZUBSKY et al., 2009). Esta é a forma infectante do parasito capaz, portanto, de penetrar pela pele ou pelas mucosas; além de serem vistos no meio ambiente, também podem evoluir no interior do hospedeiro, ocasionando os casos de auto-infecção interna.



Figura 5: Larva filarióide de *Strongyloides stercoralis*  
 Fonte: [WWW.nutrip1.blogspot.com](http://WWW.nutrip1.blogspot.com)

#### Vermes Fêmeas de Vida Livre ou Ester coral

Mede 1 a 1,5 mm de comprimento e tem o corpo fusiforme, com a extremidade anterior arredondada e posterior afilada. Apresenta cutícula fina e transparente, com finas estriações. Aparelho digestivo simples, com boca contendo três lábios. O esôfago traz, posteriormente, uma dilatação bulbar. O intestino, simples e retilíneo, continua-se com o reto, muito curto, que se abre para o exterior por um ânus. Para trás do meio corpo, encontra-se a abertura vulvar e a vagina, dando acesso a dois tubos uterinos, um anterior e outro posterior. Estes se prolongam nos respectivos ovidutos e ovários (REY, 2008). A fêmea põe ovos de casca muito delgada, medindo 70x40  $\mu$ m. Nas fêmeas mais velhas, a eclosão desses ovos pode dar-se ainda no interior do útero.



Figura 6: Fêmea de vida livre de *Strongyloides stercoralis*  
 Fonte: <http://bioinfo-aula.blogspot.com/2007/11/laminas-de-parasitologia>

## Vermes Machos de Vida Livre

Possui aspecto fusiforme, com extremidade anterior arredondada e posterior com uma cauda recurvada ventralmente. Mede 0,7 mm de comprimento por 0,04 mm de largura. Boca com três lábios, esôfago tipo rhabditóide seguido de intestino terminando em cloaca. Aparelho genital contendo um só testículo, vesícula seminal, canal deferente e canal ejaculador. A cópula é facilitada pela existência de dois pequenos espículos.

Esses vermes vivem no solo ou no esterco, onde se alimentam de bactérias e de matéria orgânica (CIRMERNAN et al., 2001; REY, 2008).



Figura 7: Macho de vida livre de *Strongyloides stercoralis*  
Fonte: <http://bioinfo-aula.blogspot.com>

### 3.2.2 – Ciclo Biológico de *Strongyloides stercoralis*

O *S. stercoralis* possui um ciclo biológico complexo, podendo o parasito desenvolver-se seguindo um ciclo direto (partenogenético) e o indireto (sexuado) ou de vida livre (BRAGA et al., 2010). No ciclo direto, larvas filarióides infectantes (L3) presentes no solo penetram através da pele do hospedeiro; em seguida, alcançam a circulação sanguínea atingindo o coração e pulmões. No pulmão, elas ultrapassam os capilares pulmonares e entram nos alvéolos, sofrendo uma muda para o estágio (L4) neste órgão. Em seguida, elas ascendem até a faringe, podendo ser expulsas pela expectoração que provocam a deglutição. Neste caso, chegam ao intestino delgado (duodeno e jejuno) onde se transformam em verme adulto (fêmeas partenogenéticas). Após a oviposição, os ovos liberados atingem a maturidade e eclodem liberando as larvas rhabditóides (L1) que migram para a luz do intestino.

Um modo peculiar de infecção conhecida como auto-reinfecção, ocorre pela transformação das larvas rabditóides em filarióides na luz intestinal, aumentando assim a carga parasitária. Esta auto-reinfecção é responsável pela longa permanência do parasito no hospedeiro e o principal fator no desenvolvimento das formas graves da estrongiloidíase (PORTO et al.,2002).

No ciclo indireto, as larvas rabditóides nos estágios, L1 e L2, são excretadas nas fezes e podem transformar-se em verme machos ou fêmeas de vida livre ou em larvas infectantes (L3). Após a cópula, as fêmeas produzem ovos, dos quais eclodirão larvas rabditóides que evoluirão para larvas filarióides infectantes (SUBÍAS et al., 2005; BONA E BASSO, 2008).

As fases dos ciclos que se passam no solo exigem certas condições, tais como: solo arenoso, umidade alta, temperatura entre 25°C e 30°C e ausência de luz solar direta.

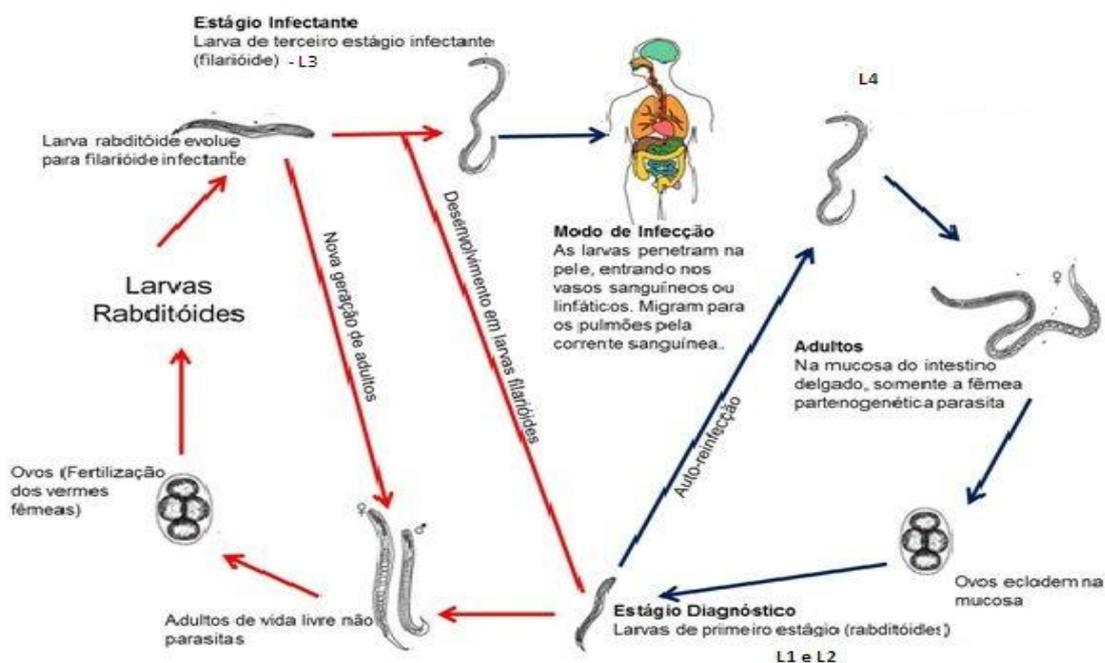


Figura 8: Ciclo Biológico de *Strongyloides stercoralis*  
 Fonte: [www.dpd.cdc.gov/dpdx/HTML/ImageLibrary/Strongyloidiasis\\_il.htm](http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/HTML/ImageLibrary/Strongyloidiasis_il.htm)

### 3.3 – EPIDEMIOLOGIA DE *Strongyloides stercoralis*

A estrogiloidíase tem uma distribuição geográfica heterogênea. Stuerchler, em 1981, definiu três regiões mundiais, de acordo com a prevalência da infecção por *S. stercoralis*: esporádica (< 1%), endêmica (1%-5%) e hiperendêmica (> 5%) (NEVES, 2000).

Estima-se que, no mundo todo, cerca de 35 milhões de pessoas estejam infectadas pelo *Strongyloides stercoralis*, com uma alta prevalência em regiões tropicais da África, Ásia e América do Sul (especialmente Brasil e Colômbia) (CARVALHO E PORTO, 2004; BONA E BASSO, 2008).

Focos endêmicos também podem ocorrer em regiões temperadas, como a Espanha e Estados Unidos (KEISER et al., 2008). Assim, como em Okinawa, arquipélago localizado ao Sul do Japão, de clima subtropical, área endêmica para *Strongyloides stercoralis* (HIRATA et al., 2006).

Nos países desenvolvidos, a infecção prevalece em agricultores, hortigranjeiros e trabalhadores rurais, enquanto que, nos países tropicais, a doença atinge principalmente crianças, pela freqüente permanência em solos contaminados.

No Brasil, a estrogiloidíase é uma doença de grande importância em saúde pública com taxas de infecção atingindo até 41,5%. Na Colômbia, a prevalência da infecção varia de 5 a 10%; no Congo com taxa de 26% e na República Centro Africano, 48% (KOZUBSKY et al., 2004).

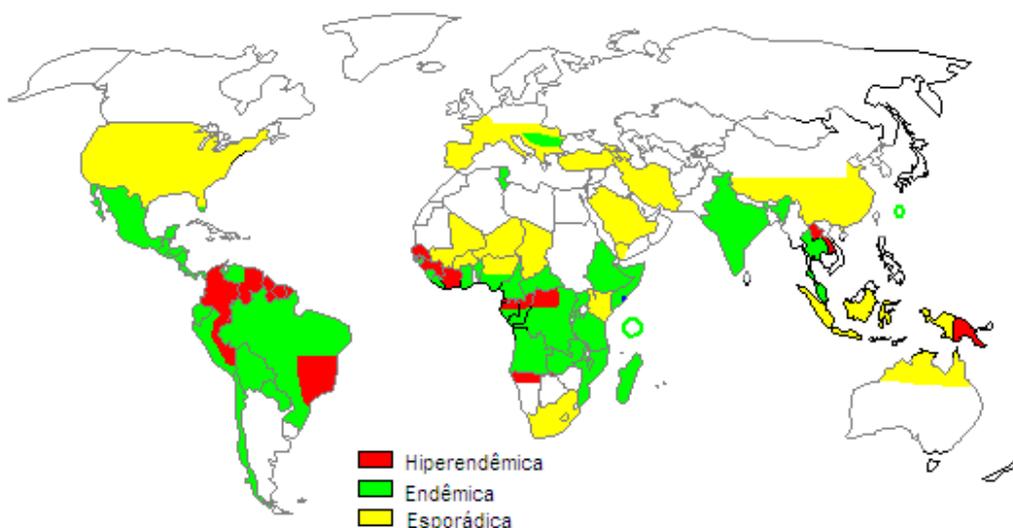


Figura 9: Distribuição geográfica mundial de *Strongyloides stercoralis*  
Fonte: www. Ebah.com.br

### 3.4 – CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE ESTRONGILOIDÍASE

Clinicamente, a estrogiloidíase pode se apresentar sob forma aguda e forma crônica, podendo esta última ser assintomática, sintomática ou grave, sendo que a maioria dos indivíduos infectados são assintomáticos ou oligosintomáticos (KOZUBSKY et al., 2004). A forma aguda é pouco detectada em áreas endêmicas e as manifestações clínicas são decorrentes da penetração da larva na pele e da sua migração, causando uma erupção eritemato-papulosa, pruriginosa, conhecida como larvas currens. Além disso, o paciente pode apresentar tosse não produtiva, febre, artralgia e cefaléia (CARVALHO E PORTO, 2004).

A forma crônica pode ser leve, moderada ou grave. Quando é leve, geralmente é assintomática. Na forma moderada e grave há predomínio de manifestações digestivas, como dor abdominal, diarreia e vômitos, sendo estas manifestações mais intensas na forma disseminada, podendo levar à desidratação, distúrbios hidroeletrólíticos, hipoalbuminemia, e, em alguns casos, a íleo paralítico. Nas formas graves da doença, o parasito pode ser documentado em vários órgãos como: fígado, pulmão, coração e sistema nervoso central (SNC).

Complicações como infecções bacterianas (principalmente por germes gram negativos) podendo levar a um quadro de septicemia e meningite bacteriana, estão relacionadas com alta mortalidade. Nestes casos, há disseminação sanguínea de bactérias intestinais que acompanham as larvas durante o processo de auto-infecção. Alternativamente, lesões da mucosa do cólon podem facilitar a penetração das bactérias (PORTO et al., 2002).

Formas clínicas atípicas de estrogiloidíase foram relatadas na cidade de Salvador, Bahia, com um caso de infertilidade masculina devido à infestação de larvas rabditóides e filarióides no trato genitourinário, resultando em dor escrotal e perineal. A identificação de larvas e vermes adultos no esperma do paciente e a melhoria dos sintomas e sinais perineal após tratamento com drogas anti-Strongyloides, indica não só a capacidade deste parasita infectar o trato genitourinário, mas também causar sintomas (PORTO et al., 2005).

Formas graves da estrogiloidíase juntamente com uma menor resposta terapêutica desta infecção já foram relatadas em portadores do Vírus Linfotrópico de células T Humanas do tipo 1 (HTLV-1). Estudos procedentes do Caribe e Japão

mostraram correlação positiva entre esta virose e a estrogiloidíase, e demonstraram um possível papel da imunossupressão induzida por este vírus na persistência e disseminação do *Strongyloides* (CIRMERNAN et al., 2001).

A coinfeção com HTLV-1 e *Strongyloides stercoralis* está relacionada com a gravidade da estrogiloidíase. A hiperinfecção pelo *S. stercoralis* é explicada pela resposta imune dos indivíduos coinfectados pelo HTLV-1. Pacientes soropositivos para o HTLV-1 produzem grande quantidade de IFN- $\gamma$  quando comparados com indivíduos soronegativos. A produção desta citocina modula negativamente a resposta Th2. A infecção pelo HTLV-1 em indivíduos com estrogiloidíase desvia o foco da resposta Th2, a qual é dirigida contra o helminto. Nesta associação, a produção de citocinas do tipo 2, principalmente IL-4 e IL-5, é diminuída; assim como a produção de IgE contra antígenos do parasita. A redução da produção de citocinas e de IgE constitui a base do aumento da susceptibilidade à infecção pelo *S. stercoralis*. Dessa forma, os pacientes coinfectados com HTLV-1 e *S. stercoralis* podem desenvolver estrogiloidíase crônica e a forma disseminada da doença (BONA E BASSO, 2008).

Além das células Th1 e Th2 estarem envolvidas, respectivamente, na resposta imune celular e humoral, outro tipo de célula T, as regulatórias (Treg), são responsáveis pela modulação da resposta imune. As células Treg, que são CD4<sup>+</sup> e CD25<sup>+</sup> expressando Foxp3, produzem IL-4, IL-10 e TGF- $\beta$ . Montes et al. (2009) mostraram que a frequência de células T regulatórias é maior em indivíduos coinfectados do que em pacientes somente infectados pelo *Strongyloides stercoralis*, e que este aumento correlacionou-se com a diminuição da produção de IL-5 e a contagem total de eosinófilos em indivíduos coinfectados (SOUZA et al., 2009).

Para esclarecer relação entre *Strongyloides stercoralis*, com infecção de célula T do vírus linfotrópico humano tipo 1 (HTLV-1 e o nível sérico da imunoglobulina E (IgE); investigações epidemiológicas dessas duas infecções foram realizadas em habitantes de Okinawa, região subtropical do Japão. Nos pacientes com tais doenças há evidências de comprometimento da resposta imune celular, podendo favorecer as complicações com infecções por parasitas como *Strongyloides stercoralis* (HAYASHI et al., 1997).

As maiorias dos estudos previamente relatados apontam para a existência de uma associação entre *Strongyloides stercoralis* e HTLV-1. Há, também,

evidências de que este vírus pode alterar a resposta imunológica do hospedeiro, permitindo a manutenção e aumento da carga parasitária favorecendo o aparecimento da estrogiloidíase grave. Se de um lado é claro que o HTLV-1 favorece ao aparecimento de formas graves da estrogiloidíase, estudos são necessários para determinar como *Strongyloides stercoralis* muda o curso da infecção pelo HTLV-1 (PORTO et al., 2002).

### 3.5 – O VÍRUS LINFOTRÓPICO DE CÉLULAS T HUMANAS (HTLV)

#### 3.5.1 – Histórico do HTLV

O vírus linfotrópico de células T humanas tipo 1 (HTLV-1 - “Human T lymphotropic virus type 1”) foi o primeiro retrovírus detectado e isolado na espécie humana (COSTA, 2010).

Os retrovírus foram inicialmente descritos em 1908 quando Elerman e Bang afirmaram que um agente biológico era capaz de causar transformações malignas, fato este observado quando ao injetar infiltrado celular obtido de tecido leucêmico de pássaros em galinhas, conseguiram produzir leucemia nas mesmas. Posteriormente, Rous em 1911, relatou que esses vírus apresentavam capacidade de causar sarcoma em pintos, ficando então conhecido como sarcoma de Rous.

Em 1970, Temin et al., comunicaram o descobrimento da enzima denominada transcriptase reversa, em vírus tumorais RNA. A importância desse descobrimento reside no fato de que novas pesquisas tiveram êxito ao se conhecer melhor o mecanismo de replicação viral, após a entrada do vírus na célula, a transcriptase reversa copia o genoma do vírus para DNA (ácido desoxirribonucléico), que é integrado no genoma da célula do hospedeiro, formando o provírus que por sua vez é usado como modelo para a síntese do RNA viral que será incorporado nas novas partículas virais em formação (LINS, 2004).

Em 1976, Morgan et al., desenvolveram técnicas para o cultivo de células T através do fator de crescimento para células do tipo T, hoje conhecido como interleucina- 2, sendo possível detectar pequenas quantidades do vírus permitindo a caracterização da família Retroviridae (SANTOS et al., 2005). A partir desses achados seguiu-se uma longa busca por retrovírus humanos.

O vírus linfotrópico humano do tipo 1 (HTLV-1) foi o primeiro oncoretrovírus a ser descrito por Poiesz et al.(1980) a partir de um paciente com linfoma cutâneo de células T (WHO, 1989).

Em 1982, Gessain et al., observaram que um indivíduo da Martinica, com anticorpos para HTLV-1, era portador da paraparesia espástica tropical (PET). Em 1986, Osame et al., demonstraram o caráter neurotrópico do HTLV-1 associando-o a mielopatia crônica (MAH) no Japão. Após demonstração de anticorpos anti-HTLV-1 no soro e no liquor de pacientes que apresentavam PET/MAH nas regiões do Caribe, Colômbia e Japão, Ijichi et al.(1989) concluíram que a PET e a MAH são enfermidades relacionadas entre si. A relação entre PET/MAH e HTLV-1 foi mais tarde observada em muitas áreas do mundo (SANTOS et al., 2005).

O HTLV-2 foi identificado em uma linhagem de células de paciente com tricoleucemia (leucemias de células pilosas), e apresenta diferenças antigênicas em relação ao HTLV-1 (Kalyanaraman et al., 1982). O vírus HTLV-2 foi associado com raros casos neurológicos (NETO et al., 2009).

Em 2005 foram descritos na zona rural da República dos Camarões, na África, os vírus HTLV-3 e HTLV-4, aparentemente transmitidos à espécie humana a partir de primatas não humanos do velho mundo, através de mordidas e arranhões provocados em seus caçadores. O HTLV-3 é semelhante ao STLV-3 (simian T-linfotrópico vírus-3) e o HTLV-4 não se assemelha a qualquer outro HTLV (CALATTINI et al., 2005; WOLFER et al., 2005).

### 3.6 – BIOLOGIA DO HTLV

#### 3.6.1 – Características Morfológicas do HTLV

O vírus linfotrópico de células T humanas tipos 1 e 2 (HTLV-1e HTLV-2) pertencem a família Retroviridae, subfamília Oncovirinae, gênero Deltaretrovírus; apresentam genoma de ácidos ribonucléico (RNA), de fita dupla (contendo 9 quilobases), que se replica por meio de um DNA complementar, através de uma enzima viral denominada transcriptase reversa, mecanismo este que lhe confere capacidade para induzir infecção e doenças latentes crônicas durante toda a vida; estes vírus apresentam particularmente tropismo por células T maduras, sendo que

o HTLV-1 tem preferencial tropismo por células CD4<sup>+</sup> em pacientes assintomáticos e aqueles com doenças neurológicas, e o HTLV-2 preferencialmente pelos linfócitos T CD8<sup>+</sup> (FEUR E GREEN, 2005; JONES et al., 2006).

O HTLV possui uma estrutura morfológica (Figura 10) similar a de outros retrovírus. O vírus apresenta uma construção complexa que consiste de um envelope, um nucleocapsídeo e um nucleóide. A morfologia do vírus é de esférica a pleomórfica, medindo de 100 a 120 nanômetros (nm) de diâmetro. As projeções da superfície são constituídas de pequenas espículas que estão densamente dispersas cobrindo uniformemente a superfície viral (CARNEIRO-PROIETTI, 2006).

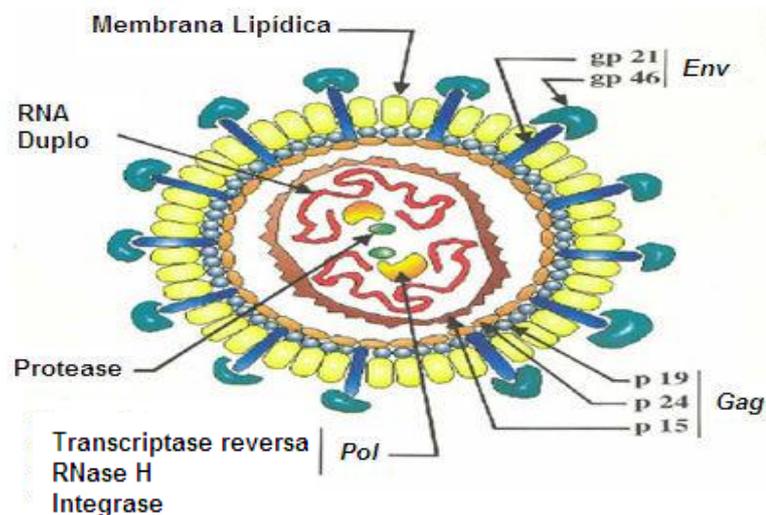


Figura 10: Representação esquemática das principais estruturas do vírus HTLV  
 Fonte: <http://matasanos.org/2009/04/14/la-verdad-sobreel-htlv-1>

As estruturas genômicas (Figura 11), de 8,5 Kb para o HTLV-1 e 8,9 Kb para o HTLV-2, podem ser esquematicamente representadas de forma única para ambos os vírus. Adicionalmente estes retrovírus possuem em seu mapa genético regiões codificantes chamadas de gag (antígeno grupo específicos), env (envelope) e pro/pol (polimerase). O HTLV ainda apresenta uma região denominada de pX, que exibe quatro áreas de leitura (Open Reading Frames, ORF) codificadoras de duas proteínas regulatórias, Tax e Rex e outras proteínas com função ainda não totalmente definidas. O genoma viral apresenta duas regiões nas extremidades, denominadas LTR (Long Terminal Repeats), que são seqüências repetitivas, sem função de codificação, compostas por três regiões denominadas U3, R e U5 (JOHNSON et al., 2001; BARMAK et al., 2002; KASHIMA et al., 2006).

A proteína Tax tem demonstrado ser um fator crítico no que diz respeito à ativação do genoma e expressão gênica viral. Tax é uma fosfoproteína de 40kDa responsável por ativar a transcrição do gene U3 na região de LTR, dando início ao processo de transcrição dos provírus. Outra proteína reguladora de expressão (regulator of expression, rex), que atua em uma espécie de retro-alimentação negativa, de forma que, sendo sintetizada nas mesmas taxas que os demais produtos da replicação viral, quando atinge níveis de concentração mais elevados passa a inibir a transcrição de novas fitas de RNA mensageiro (RNAm) (BARMAK, et al., 2002; FEUR E GREEN, 2005).

As proteínas estruturais codificadas pelos genes gag e env têm importância no reconhecimento laboratorial da infecção. O gene gag codifica as proteínas do core viral p19, p24 e p15. Os genes pro/pol codifica protease e transcriptase reversa, respectivamente. O gene env codifica a proteína transmembrana e as glicoproteínas externas do envelope gp21 e gp46.

A homologia entre o HTLV-1 e o HTLV-2 varia de acordo com a região gênica analisada. A região gag apresenta 85% de similaridade, enquanto a região env mostra uma concordância de 65%. A região LTR tem sido utilizada para subtipar genotipicamente os dois tipos de HTLV (ISHAK et al., 2003).

A análise filogenética utilizando a região LTR determinou a existência de quatro subtipos moleculares, denominado HTLV-1a, HTLV-1b, HTLV-1c e HTLV-1d. O subtipo 1a (cosmopolita) é o mais disseminado e encontrado em muitas populações e áreas geográficas e compreendem quatro grupos moleculares, o japonês, o transcontinental e o da África do Norte e do Leste (CARNEIRO-PROIETTI, 2006).

Parece que não existe uma relação entre o subtipo viral e a doença causada pelo vírus, sendo a variabilidade genômica do HTLV-1 muito mais dependente da sua origem geográfica.

Caracterização molecular de HTLV-2 provenientes de regiões endêmicas mostra quatro subtipos moleculares, denominado HTLV-2a, HTLV-2b, HTLV-2c e HTLV-2d, com uma divergência de nucleotídeos variando de 4% a 6%, de acordo com a região genômica investigada. Mapas de restrição da região LTR mostra a ocorrência de pelo menos cinco haplótipos de subtipo 2a e seis do subtipo 2b, mas não há evidência até o momento, de propriedades biológicas distintas ou diferenças

na sua patogênese. HTLV-2a, HTLV-2b e HTLV-2c são largamente distribuídos entre os grupos de populações indígenas das Américas (ISHAK et al., 2007).

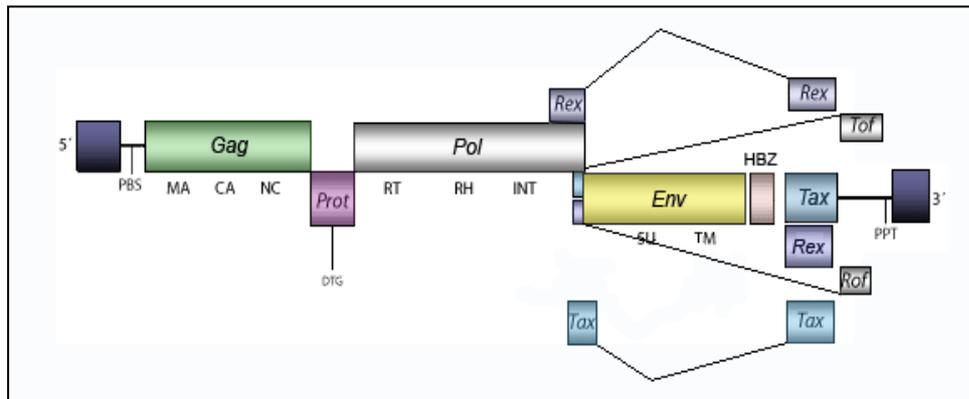


Figura11: Representação esquemática dos genes do HTLV  
 Fonte: <http://gydb.uv.es/element.viewer.php?element=HTLV-2> (modificado)

### 3.6.2 – Ciclo de replicação viral

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 por outros líquidos (sêmen, leite materno) (LOUREIRO, 2008).

A infecção pelo HTLV-1 inicia-se quando as partículas virais invadem novas células-alvo, os linfócitos CD4<sup>+</sup>. 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, 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 12).

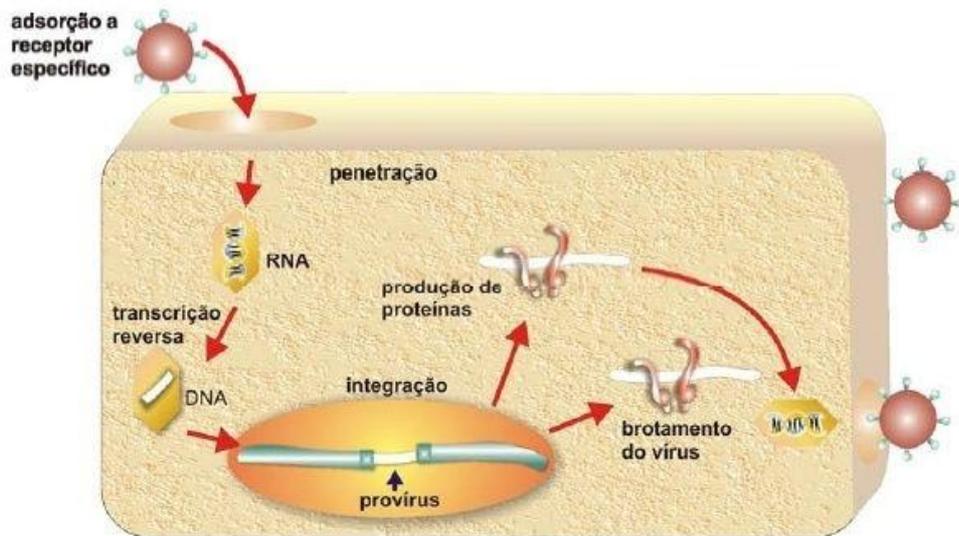


Figura 12: Ciclo de replicação do HTLV  
Fonte: LOUREIRO, 2008

### 3.6.3 – Vias de transmissão do HTLV

A transmissão do vírus HTLV-1 e HTLV-2 ocorrem, principalmente, por três vias: a) horizontal (contato sexual), sendo a infecção mais frequentemente transmitida do homem para a mulher.

Presume-se que a infecção adquirida através da atividade sexual seja conseqüente dos linfócitos infectados presentes no sêmen e na secreção vaginal. b) vertical (da mãe para o filho), caracterizada por transmissão transplacentária, durante o parto e pela amamentação; e c) parenteral, ocorrendo através da transfusão de sangue contaminado e seus produtos, bem como o compartilhamento de agulhas e seringas por usuários de drogas endovenosas (CATALAN - SOARES et al., 2004; SANTOS et al., 2005).

Na infância, a soroprevalência do HTLV -1 e HTLV-2 é baixa e aumenta a partir da adolescência e início da vida adulta. Este aumento é mais acentuado em mulheres devido à transmissão por via sexual (FABBRO et al., 2008).

A Infecção pelo HTLV-1 pode ser considerada como doenças sexualmente transmissíveis (DST). O vírus foi isolado no sêmen e secreções do colo do útero infectados. A infecção é mais freqüente em grupos de risco. No Peru, um estudo realizado em profissionais do sexo foi encontrado uma incidência média anual de

1,6% de HTLV-1 (GOTUZZO et al., 2004). Lesões ulcerativas presentes nas genitálias representam solução de continuidade, aumentando os riscos da transmissão horizontal (VERONESI, 2002).

Aspectos referentes ao comportamento sexual já foram apontados como fatores determinantes do grau de exposição. A dinâmica da infecção pelo HTLV-1 pode diferir entre países e variação nos hábitos sexuais (por exemplo, sexo sem proteção e múltiplos parceiros sexuais) podem contribuir para a heterogeneidade nas taxas de prevalência (CARNEIRO-PROIETTI et al., 2006).

A transmissão vertical acontece, principalmente, por amamentação; em áreas endêmicas para o HTLV-1, aproximadamente 20% de crianças amamentadas, nascidas de mães HTLV-1 soropositivas, adquirem a infecção.

A transmissão através do leite materno é embasada na presença de linfócitos T infectados pelo HTLV-1 nas amostras de leite das mães soropositivas. Taxas de prevalência em torno de 1% foram encontradas entre gestantes de Belo Horizonte e Salvador (CATALAN - SOARES, 2006).

Em regiões hiperendêmicas do Japão, a suspensão do aleitamento materno e recomendações de alimentação artificial para o bebê, diminuiu significativamente a taxa de infecção em crianças de mães portadoras HTLV-1, demonstrando a eficácia desta medida na prevenção da transmissão doméstica de HTLV-1. Semelhantes recomendações foram propostas na Europa e no Caribe (GOTUZZO et al., 2004; ETENNA et al., 2008).

Como crianças não amamentadas por mães soropositivas podem apresentar anticorpos anti-HTLV (3,0 a 14,0%), outras formas de transmissão vertical precisam ser consideradas (via transplacentária ou hematogênica, via ascendente a partir da vagina e contaminação fetal no canal de parto).

A transmissão intra-uterina é rara, pois, embora o DNA proviral seja detectado no sangue do cordão dos filhos das mães soropositivas, o provírus parece ser defectivo. A placenta também pode ser infectada pelo HTLV-1, mas o vírus não atinge o feto, já que a própria infecção induz apoptose das células das vilosidades placentárias (CATALAN - SOARES, 2006).

A via mais eficaz de transmissão do HTLV-1 é através de componentes do sangue contaminados. No passado isso ocorria principalmente através da transfusão de sangue não testado sorologicamente para o HTLV-1. O risco maior está

associado à transfusão de concentrado de hemácias, sangue total e plaquetas, quando comparadas com plasma (CARNEIRO-PROIETTI et al., 2006).

Devido ao risco de transmissão parenteral, em novembro de 1993, o governo brasileiro tornou obrigatório o teste de triagem nos bancos de sangue, seguindo os exemplos de países como Japão em 1986 e Estados Unidos da América em 1988 (LIMA et al., 2010).

O compartilhamento de agulhas e seringas entre usuários de drogas intravenosas (UDIs) tem sido observado como importante rota de transmissão do HIV em países desenvolvidos e na América Latina. O HTLV-1 também pode ser transmitido por esta rota, porém com uma eficácia bastante reduzida. O HTLV-2 é atualmente mais prevalente entre usuários de drogas destes países que o HTLV-1 (GOTUZZO et al., 2004; CATALAN - SOARES et al., 2005).

A transmissão do HTLV-1 é menos eficiente que a do vírus da imunodeficiência humana (HIV), devido à baixa carga viral e ao fato da infecção ser dependente do contato célula/célula (SANTOS et al., 2005).

Da mesma forma que o HIV, o HTLV-1 e HTLV-2 não é transmitido por contato casual. Entretanto, profissionais da área de saúde devem ser precavidos ao manipularem o sangue de pessoas infectadas pelo HTLV-1 e HTLV-2, utilizando técnicas de biossegurança para evitar exposição percutânea a este material (VEIT et al., 2006).

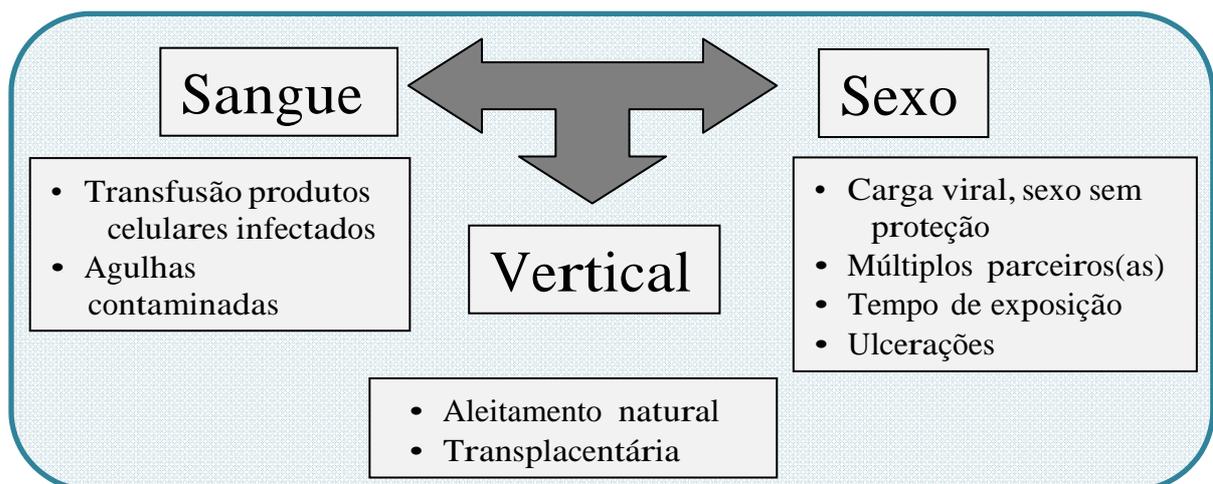


Figura 13: Formas de transmissão do HTLV entre humanos  
Fonte: CARNEIRO-PROIETTI et al., 2006 (modificado)

### 3.7 – EPIDEMIOLOGIA DO HTLV

Desde a identificação do vírus linfotrófico de células T humanas do tipo 1 (HTLV-1), ocorrida em 1980, o conhecimento epidemiológico sobre ele tem evoluído. Sua distribuição geográfica está bem definida, embora algumas questões ainda não plenamente esclarecidas persistam, como o fato de coexistirem áreas de alta prevalência (sudoeste do Japão) e regiões vizinhas apresentando baixa prevalência (Coréia, China e Rússia oriental) e alguns aparentes focos de infecção no Irã (CARNEIRO-PROIETTI et al., 2006).

Alguns pesquisadores sugerem que o HTLV-1 tenha se originado na África, por transmissão interespecíes a partir de primatas não-humanos, sendo levados ao novo mundo (Caribe, Estados Unidos e América do Sul) pelos negros africanos, durante o período de tráfico de escravos no século XVI. Outros defendem o ingresso nas Américas através do Estreito de Bering: partindo inicialmente do norte da Ásia, passando pela América do Norte, seguindo o rumo Sul, se estabeleceram nas Américas Central e do Sul, especialmente no Caribe, nos Andes e na região Amazônica (ZANINOVIC et al., 1990). As duas proposições têm sido igualmente consideradas (CARNEIRO-PROIETTI et al., 2002; SANTOS et al., 2005).

Mais de duas décadas após a identificação do HTLV - 1 foi possível descrever um evidente padrão epidemiológico: tendência a agregação em diferentes áreas geográficas no mundo, variação de prevalência em regiões geográficas distintas, aumento da prevalência com a idade, maior soroprevalência no sexo feminino e agregação familiar da infecção e de patologias relacionadas ao vírus (CATALAN - SOARES et al., 2004; MAUCLÉRE et al., 2011).

O fato de vírus se apresentar de forma endêmica em grupos raciais diferentes parece refletir a tendência de “clusters” da infecção e não uma predisposição genética para adquirir o vírus. O fator genético, contudo, parece ser importante no desenvolvimento de patologias nos infectados (CATALAN - SOARES, 2001; SABOURI et al., 2005).

A real prevalência do HTLV-1 é desconhecida, mas estima-se que aproximadamente 15 a 20 milhões de pessoas em todo o mundo sejam portadoras do vírus. A soroprevalência aumenta com a idade, e é duas vezes maior entre as mulheres. Essa diferença entre os sexos é mais evidente em indivíduos a partir dos

30 anos de idade, provavelmente refletindo uma transmissão mais eficiente através do sêmen (TAVARES E MARINHO, 2007).

O HTLV-1 é endêmico no sudeste do Japão, no Caribe, na África subsaariana, no Oriente Médio, na América do Sul (principalmente Colômbia e as regiões Sudeste e Nordeste do Brasil), na Melanésia e na Papua Nova-Guiné. Estudos populacionais mostram soroprevalência em torno de 3% a 6% em Trindad-Tobago, na Jamaica e em outras ilhas do Caribe; e 30% no distrito de Miyazaki, sudeste do Japão (ISHAH et al., 2003; KASHIMA et al., 2006).

O Japão foi à primeira região a ser identificada como endêmica para o HTLV-1, com taxas que variam de 0% a 37% na população geral e acima de 10% em populações específicas como gestantes e doadores de sangue (AZIZ YDY et al., 2006).

Para áreas não endêmicas como Europa e América do Norte, a infecção pelo HTLV-1 é encontrada principalmente entre imigrantes provenientes de áreas endêmicas, entre trabalhadoras do sexo e usuários de drogas intravenosas (UDIs). Para doadores de sangue na América do Norte e Europa, a soroprevalência é muito baixa, por exemplo, 0,01- 0,03% nos EUA e Canadá, 0,002% na Noruega e na Grécia 0,0054%. Dados de estudos com gestantes podem melhor refletir as taxas de prevalência da população geral (PROIETTI et al., 2005; GONÇALVES et al., 2010).

No Brasil, os estudos epidemiológicos da infecção pelo HTLV se iniciaram em 1993, quando o Ministério da Saúde tornou obrigatória a triagem sorológica desse vírus em bancos de sangue. Vários estudos foram realizados nesse período, mostrando prevalência de 6,8% entre imigrantes japoneses vindo de Okinawa. As taxas de prevalência variam de acordo com as regiões estudadas; 0,4% entre doadores de sangue do Rio de Janeiro e Minas Gerais; e 0,2% entre doadores de sangue de São Paulo. Prevalências mais altas, de 17,5% e 13,7%, foram demonstradas em inquéritos epidemiológicos realizados, respectivamente, em 13 populações indígenas de Mato Grosso, Amazonas e Pará e na população presidiária feminina em São Paulo (13,7%). Contudo, a maior prevalência no Brasil foi observada entre usuários de drogas endovenosas, no município de Salvador (25,3%) (CATALAN - SOARES et al., 2004; AZIZ YDY et al., 2006).

A prevalência do HTLV-2 é maior entre populações indígenas brasileiras de 33,3% a 57,9% na tribo Kaiapó; 12,2% na tribo Kraho; 0,42% a 15,4% na tribo Tiriyo; 8,1% na tribo Mundukuru e 11,4% na tribo Arara do Laranjal (CARNEIRO -PROIETTI et al., 2002; SANTOS et al., 2005). Embora também seja encontrado nas populações urbanas, principalmente em usuários de drogas, sendo predominante o subtipo 2a (ALCANTARA et al., 2003; COLIN et al., 2003).

Cabe ressaltar que o HTLV-3 e HTLV-4 foram recentemente isolados em amostras de sangue de indivíduos na África Central. Entretanto, relatos sobre associação destes dois vírus com doenças em populações humanas, assim como sua distribuição geográfica são ainda incipientes (CARNEIRO - PROIETTI, 2006).

As informações que se dispõe sobre HTLV são frutos de estudos e pesquisas realizadas essencialmente pelos Centros Acadêmicos Universitários, em parceria com Hemocentros Estaduais e Institutos de Pesquisa Científica do Governo Federal, com características pontuais, prevalecendo em poucos Estados da Federação, o que retrata de forma precisa a epidemiologia, morbidade e outros aspectos da infecção no Brasil (COSTA, 2010).

O Pará sempre tem sido posicionado entre os três primeiros estados de maior prevalência da infecção por HTLV nos relatos sobre a epidemiologia do vírus no Brasil. Artigo de revisão publicado em 2002 por um grupo de estudos da Fundação Hemominas (Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais) estima que o Brasil possua o maior número absoluto de indivíduos infectados no mundo, com cerca de 2,5 milhões de infectados, colocando estado do Pará como o segundo de maior prevalência com 1,6%, e a cidade de Salvador com a maior soroprevalência 1,8%, sendo mais elevada em mulheres (2,0%) quando comparada com indivíduos do sexo masculino (1,2%) (CARNEIRO - PROIETTI, et al., 2002; 2006).

Alguns estudos de prevalência têm sido realizados na região metropolitana de Belém. Em um deles, a pesquisa com duração de seis anos (1996 a 2001) identificou uma soroprevalência de 7,9 % (15/190), para anticorpos anti-HTLV-1/2, em pacientes com quadro de doença neurológica crônica progressiva (MACÊDO et.al., 2004).

Grande parte dos trabalhos sobre a epidemiologia do HTLV-1 consiste em estudos de soroprevalência em doadores de sangue, pacientes com leucemia/

linfoma de células T do adulto (ATLL), pacientes com sintomas clínicos de mielopatia / paraparesia espática tropical (MAH/PET) e usuários de drogas intravenosas (UDIs). A presença da infecção sem resposta de anticorpos parece ser evento raro, embora pouco estudado. Ainda hoje, a utilização de diagnóstico muito variado, tanto para triagem quanto para confirmação, dificulta a comparação entre estudos realizados em diferentes momentos e áreas do mundo (CARNEIRO - PROIETTI et al., 2002).

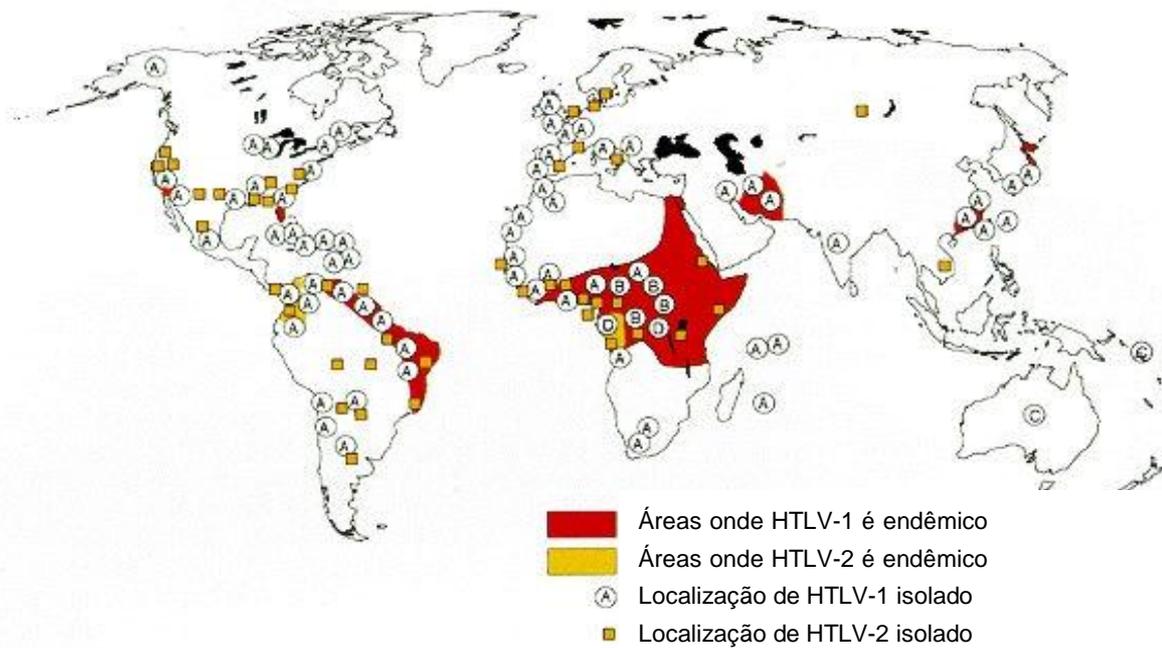


Figura 14: Distribuição geográfica global do HTLV-1 e HTLV-2  
 Fonte: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK19375/> (modificado)

### 3.8 – DOENÇAS ASSOCIADAS AO HTLV

O vírus linfotrópico de células T humanas 1 (HTLV-1) foi o primeiro retrovírus associado a patologias humanas. Por apresentar uma indiscutível implicação na morbidade de seus portadores, o HTLV-1 tem sido objeto de ampla exploração científica. Apenas 1% dos indivíduos infectados com HTLV-1 desenvolve doença clínica, o que não acontece na mesma proporção com o HTLV-2, cuja associação com doenças não está bem definida, existindo poucos relatos sobre casos relacionados com desordens neurodegenerativas (JACOBSON et al., 1993; SOUZA et al., 2006).

A grande maioria dos infectados permanecerá como portadores assintomáticos, mas são capazes de transmitir o vírus. As doenças associadas ao HTLV-1 são principalmente as seguintes: Leucemia /Linfoma de Células T do Adulto (ATLL), Paraparesia Espástica Tropical / Mielopatia associada ao HTLV-1 (PET/MAH), Dermatite Infecciosa e Uveíte. O HTLV-1 tem sido também ligado a casos de polimiosite, sinovite, tireoidite e pneumonia bronco alveolar (CATALAN - SOARES, 2006). A associação de HTLV-1 com estas doenças é considerado devido, em certa medida, à imunodeficiência induzida pelo vírus (BITTENCOURT, 1998).

Interesse em possível associação de retrovírus com tumores levou a esforços concentrados para detectar a enzima transcriptase reversa no sangue e tecidos de pacientes oncohematológicos e isso resultou na identificação do HTLV-1 como o causador de ATLL. A força da associação e doenças é baseada em estudos epidemiológicos, bem como em dados virológicos e moleculares, modelos animais, pesquisas clínicas (PROIETTI et al., 2005).

### 3.8.1 – Leucemia /Linfoma de Células T do Adulto (ATLL)

ATLL é uma doença leucêmica maligna agressiva que ocorre pela expansão clonal de linfócitos T CD4+ maduras do hospedeiro, e não pela replicação do vírus, em 1 a 5 % dos infectados pelo HTLV-1, com predomínio no sexo feminino e mais freqüente entre os 50 e 60 anos de idade, sugerindo um longo período de latência depois da infecção neonatal (BAZARBACHI E HERMINI, 2001; GOTUZZO et al., 2004).

Os linfócitos são caracterizados por um acentuado pleomorfismo celular, irregularidades nucleares e condensação de cromatina nuclear variável. As células mais típicas da ATLL são linfócitos de médio tamanho com núcleos polilobulados que lhes dão um formato de flor (flower cell) (SILVA et al., 2002).

Doenças malignas da célula T foram reconhecidas como sendo uma das mais comuns entre doenças linfoproliferativas em certas regiões do Japão. Seguindo a descoberta do HTLV-1 e o desenvolvimento de reagentes para testes sorológicos, foi demonstrado que tanto ATLL como o vírus eram endêmicos em áreas de alta

prevalência de HTLV-1 (PROIETTI et al ., 2005).

Fatores de risco epidemiológicos para ATLL foram estudados em Miyazaki onde foi demonstrado que portadores com altos títulos e baixa reatividade anti-Tax podem estar em maior risco de ATLL (Hisada et al., 1998). ATLL está associada com infecção vertical principalmente através da amamentação natural (Wilks et al., 1996). Assim, prevenção da transmissão vertical poderia resultar em diminuição significativa de doenças malignas associadas ao HTLV-1.

As formas clínicas da ATLL caracterizam-se em quatro subtipos: leucêmica aguda, linfoma, crônica e smoldering (forma oligo-sintomática). A forma aguda da ATLL representa 55-75% de todas ATLL (Hanchard et al., 1990; Yamagushi et al., 1990), e as formas crônicas e cutâneas representam outros 25%.

A forma aguda da ATLL é invariavelmente rápida e fatal, com complicações pulmonares, infecções oportunistas e septicemia emergindo como principal causa de morte. Hipercalcemia incontrolada também contribui para a fatalidade. O linfoma associado ao HTLV-1 pode se apresentar na ausência de envolvimento do sangue ou medula em 10-15% dos casos de ATLL (PROIETTI et al ., 2005).

A forma linfomatosa é a mais difícil de caracterizar como ATLL, devido à semelhança com os linfomas de um modo geral e principalmente pela ausência de um padrão histológico arquitetural patognomônico. Só quando o paciente cursa com lesões extranodais ou evolui com hipercalcemia é que a forma linfomatosa é diagnosticada após sorologia reativa para HTLV-1 (SILVA et al., 2002).

As formas smoldering ou crônica não existe massa tumoral, os sintomas são mais inconsistentes com o tipo da doença maligna; tem um curso diferente geralmente assintomático e não existe evidência de que tratamento agressivo traga algum benefício. Assim, os esforços devem se concentrar em políticas de saúde pública que possam prevenir a disseminação do vírus (CATALAN - SOARES, 2005; PROIETTI et al ., 2005).

Diversas doenças oportunistas têm sido documentadas juntamente com a ATLL. Essas incluem infecção pelo *Pneumocystis carinii*, aspergilose pulmonar, pneumonia por citomegalovirus (CMV), herpes zoster disseminado, *Cryptococcus neoformans*, *Mycobacterium avium-intracellulare* e síndrome da super infecção pelo *Strongyloides stercoralis* (TAKATSUKI et al., 1985).

Vários estudos mostram a presença de infestação pelo *Strongyloides stercoralis* na ATLL aguda ou linfoma; coinfeção com *S. stercoralis*, através da indução da proliferação clonal dos linfócitos infectados pelo HTLV-1 e alta carga proviral, podem ser cofatores no processo de leucemogênese induzido pelo HTLV-1 (GABET et al., 2000).

A leucemia-lyfoma de célula T do adulto (ATLL) está relacionada ao longo tempo de infecção pelo HTLV-1, não sendo comum em indivíduos jovens. Porém, a observação de que pacientes com ATLL coinfectados pelo *Strongyloides stercoralis* eram mais jovens do que os pacientes não infectados pelo helminto, sugere que o período de latência do vírus que leva ao desenvolvimento da ATLL é reduzido quando o indivíduo é coinfectado pelo *S. stercoralis*. No entanto, Plumelle e colaboradores (1997) mostraram uma melhor sobrevida dos pacientes com ATLL e *S. stercoralis* (167 dias), enquanto nos pacientes somente com ATLL a sobrevida foi de apenas 30 dias. Estes achados sugerem que a infecção por helmintos pode alterar o curso clínico de doenças relacionadas com maior proliferação de células T (SOUZA et al., 2009).

### 3.8.2 – Paraparesia Espástica Tropical / Mielopatia Associada ao HTLV-1 (PET/MAH)

O termo PET foi proposto em 1969 para descrever um quadro neurológico de etiologia até então desconhecida, observada inicialmente em áreas tropicais e caracterizada por paraparesia crônica progressiva. Em 1985, reconheceu a associação entre essa entidade clínica e a infecção por HTLV-1, propondo posteriormente uma nova denominação “paraparesia espástica tropical/ mielopatia associada ao HTLV-1” (GOTUZZO et al., 2004).

PET/MAH é uma doença desmielinizante crônica progressiva associada à infecção pelo HTLV-1 e que afeta a medula espinal e a substância branca do cérebro (SOUZA et al., 2006).

Os distúrbios da marcha, a fraqueza e o enrijecimento dos membros inferiores constituem os principais sinais e sintomas de apresentação da mielopatia. As extremidades inferiores são afetadas com maior intensidade do que as extremidades superiores. A espasticidade pode variar de moderada a intensa e a dor

lombar baixa revela-se comum. Com a progressão da doença há, com freqüência, disfunção vesical e intestinal. O envolvimento sensitivo mostra-se discreto e manifesta-se com graus variados de perdas sensitivas e sensação de disestesia (RIBAS E MELO, 2002).

PET/MAH tipicamente desenvolve em até 4% das pessoas infectadas, em mulheres com maior freqüência que nos homens. Há pacientes que desenvolvem a doença na 1.<sup>a</sup> década de vida; entretanto, a maioria dos indivíduos tem o diagnóstico na 4.<sup>a</sup> ou 5.<sup>a</sup> década de vida. Evidências epidemiológicas sugerem que a transmissão sexual do HTLV-1 é a principal via de transmissão levando ao desenvolvimento posterior de PET/MAH. Raros casos, geralmente com curto período de incubação, têm sido relatados após infecção pelo HTLV-1 adquirida pós-transfusão de hemocomponentes (PROIETTI et al., 2005).

Pacientes com PET/MAH apresentam níveis de anticorpos e carga proviral mais elevados que nos portadores assintomáticos. O período de incubação desde a infecção até o início dos sintomas varia de meses a décadas.

Alguns pacientes se beneficiam com corticoterapia, principalmente nos casos iniciais. Interferon, danazol, plasmaférese e vitamina C têm sido tentadas e mostram efeitos temporários. Drogas anti-retrovirais não se mostraram eficazes para modificar o prognóstico da doença neurológica (CATALAN - SOARES, 2006).

### 3.8.3 - Dermatite Infectiva

Dermatite infectiva foi descrita pela primeira vez em 1966 por Sweet em crianças jamaicanas. Mais tarde, na Jamaica, La Grenade et al. (1990) associou esta doença a infecção pelo HTLV-1. A Dermatite infectiva também tem sido descrita em Nagasaki (Japão), Colômbia Trinidad e Tobago. No Brasil, um caso de dermatite infecciosa foi relatado no Rio de Janeiro e recentemente em Salvador, Bahia (BITTENCOURT, 1998).

A dermatite infectiva associada ao HTLV-1 (DIH) é um tipo de eczema infectado e recidivante que incide em crianças que adquirem verticalmente a infecção pelo HTLV-1. Inicia-se após os 18 meses de idade. No entanto, existe relato recente de início na vida adulta.

As lesões são eritemato-descamativas, infectadas e frequentemente crostosas. Localizam-se, com maior frequência, no couro cabeludo, regiões retroauriculares, pescoço e região inguinal, mas podem ser generalizadas. Vêm-se também fissuras retroauriculares, pápulas eritemato-descamativas e foliculares. Pruridos discretos a moderada secreção nasal crônica e blefarconjuntivite podem ser observados. A DIH sempre se associa a infecção bacteriana por *Staphylococcus aureus* e/ou *Streptococcus beta hemoliticus* (BITTENCOURT E OLIVEIRA, 2005).

Considerando que a dermatite infectiva é de evolução prolongada e mais rebelde ao tratamento, por isto deve-se merecer cuidados especiais e terapêutica prolongada. É de importância o reconhecimento desses casos pelos pediatras e dermatologistas no sentido de orientá-los adequadamente. Como já existem alguns relatos sobre a evolução desses quadros para linfoma/leucemia associado ao HTLV-1 (ATLL) e paraparesia espástica tropical / mielopatia associada ao HTLV-1 (PET/MAH), é necessário acompanhar esses pacientes por tempo prolongado (BITTENCOURT E OLIVEIRA, 2005).

#### 3.8.4 – Uveíte

Diversas manifestações oftalmológicas têm sido descritas em pessoas infectadas pelo vírus HTLV-1, mas, estudos clínicos, soropidemiológicos e virológicos têm apontado uma uveíte endógena (HAU) associada ao HTLV-1. A HAU está relacionada com a presença de linfócitos T CD4-positivos infectados com o HTLV-1 que produzem uma variedade de citocinas (IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, TNF-alfa e IFN-gama) desencadeando a resposta inflamatória (CARNEIRO-PROIETTI et al., 2002; CORDEIRO et al., 2008).

A uveíte associada ao HTLV-1 (HAU) é uma doença de adultos de meia idade que pode ocorrer em portadores do HTLV-1 ou em pacientes com PET/MAH. No entanto, há referência a cinco casos de uveíte associada ao HTLV-1, quatro dos quais do sexo feminino, com idade variando de 3 a 14 anos e com sintomatologia semelhante à observada no adulto (BITTENCOURT et al., 2006).

As uveítes, processo inflamatório intra-ocular comprometendo a úvea e estruturas vizinhas, são responsáveis por 5 a 20% das causas de cegueira na América do Norte (YAMAMOTO et al., 2004).

No Japão a soroprevalência para HTLV-1 entre pacientes com uveíte vai de 35,4 a 44,8%. Estudo conduzido em Minas Gerais, em 55 pacientes com uveíte, apontou a prevalência de 3,6% (2/55), bem mais baixa que a do Japão, mas dez vezes maior que a prevalência em doadores de sangue da mesma região. A uveíte associada ao HTLV-1 (HAU) é do tipo intermediária (CATALAN - SOARES et al., 2001).

Mais recentemente, Nakao e Ohba (2003) descreveram quadro de vasculite retiniana acompanhada por discretas alterações visuais em três adolescentes portadores do HTLV-1, referindo que esse quadro difere das alterações vasculares comumente vistas na uveíte associada ao HTLV-1. Tem curso lento, responde mal aos corticosteróides e, eventualmente, resulta em difusa degeneração coriorretiniana (BITTENCOURT et al., 2006).

Estudos epidemiológicos nas uveítes são importantes, visto que fatores demográficos tais como idade, sexo, raça, aspectos socioeconômicos, ocupação, hábitos de vida, origem geográfica, podem influenciar nos mesmos. A comparação de estudos realizados em diferentes regiões do mundo e em diferentes épocas permite estabelecer tendências e especular fatores relevantes para a etiopatogenia das uveítes (YAMAMOTO et al., 2004).

### 3.9 - DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO PELO HTLV

O diagnóstico rotineiro 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: inicialmente, a triagem, que permite identificar as amostras reagentes e não reagentes. Em seguida, as amostras reagentes devem ser submetidas a um ou mais testes confirmatórios (LOUREIRO, 2008).

Para a etapa de triagem são utilizados os testes sorológicos, como ELISA (enzyme linked immunosorbent assay), que detectam indiretamente o vírus, isto é, testam a presença de anticorpos contra o vírus (CATALAN-SOARES, 2001). O Elisa é um teste imunoenzimático 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 (LOUREIRO, 2008 ). Se um resultado é positivo no teste inicial, este é repetido, e as amostras com resultados

repetidamente reativos são submetidos aos testes moleculares confirmatórios (CARNEIRO-PROEITTI, 2006).

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, tais como o Western blot (WB) ou a reação em cadeia da polimerase (PCR).

Os testes moleculares se impuseram para a definição do diagnóstico inconclusivo, identificando a presença dos ácidos ribonucléicos do vírus através de PCR. O diagnóstico molecular representa o mais eficiente meio de confirmação e distinção entre as infecções por HTLV-1 ou HTLV-2, já que o WB nem sempre define o tipo da infecção. (NYAMBI et al., 1996).

Os testes moleculares indicados para o diagnóstico dos vírus HTLV-1 e HTLV-2 têm por base a pesquisa de sequências genômicas provirais em células mononucleares do sangue periférico lisadas. Com a amplificação do segmento genômico pela PCR, ocorre à 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 capazes de amplificar tanto as sequências 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 na sequência do DNA proviral à do par de primers consensuais empregado na primeira amplificação (LOUREIRO, 2008).

Em seguida, é realizada a eletroforese dos produtos genômicos amplificados em gel de agarose. Os fragmentos amplificados de DNA podem ser visualizados diretamente no gel de agarose, corados com brometo de etídio, que é um fluorocromo capaz de se ligar aos ácidos nucléicos e emitir fluorescência quando irradiado por luz ultravioleta (SANTOS E LIMA, 2005).

Dessa forma, o sangue dos indivíduos portadores de HTLV-1 e HTLV-2 pode ser analisado por essa metodologia, pois técnicas convencionais de diagnóstico sorológico para detecção dessa infecção não tem 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 teste 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 falso-positivos (JACOB et al., 2007).

## 4 - OBJETIVOS

### 4.1 – GERAL

Estimar a prevalência de HTLV-1 e HTLV-2 em portadores de *Strongyloides stercoralis* atendidos no Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUJBB) da Universidade Federal do Pará (UFPA).

### 4.2 – ESPECÍFICOS

- I) Descrever o perfil da população em estudo;
- II) Analisar uma suposta associação entre fatores de riscos e infecção pelo HTLV-1 e HTLV-2 ou por estrogiloidíase na população em estudo;
- III) Verificar a soroprevalência da infecção por HTLV-1 e HTLV-2 nos portadores de *Strongyloides stercoralis*;
- IV) Determinar os genótipos de HTLV-1 e HTLV-2 na amostra;
- V) Identificar a prevalência por gênero de HTLV-1 e HTLV-2 na amostra;
- VI) Avaliar a distribuição, por faixa etária, de HTLV-1 e HTLV-2 na amostra.

## 5- HIPÓTESES

I) Hipótese nula ( $H_0$ ): não haverá diferença do perfil da população estudada na literatura;

Hipótese alternativa ( $H_1$ ): o perfil da população estudada será diferente na literatura.

II) Hipótese nula ( $H_0$ ): a presença do vírus HTLV-1 e HTLV-2 ou por estrogiloidíase independe dos fatores de risco;

Hipótese alternativa ( $H_1$ ): a presença do vírus HTLV-1 e HTLV-2 ou por estrogiloidíase depende dos fatores de risco.

III) Hipótese nula ( $H_0$ ): não haverá diferença da soroprevalência de HTLV-1 e HTLV-2 na literatura;

Hipótese alternativa ( $H_1$ ): a soroprevalência de HTLV-1 e HTLV-2 serão diferentes na literatura.

IV) Hipótese nula ( $H_0$ ): não haverá diferença entre as freqüências de portadores de HTLV-1 e HTLV-2 na amostra;

Hipótese alternativa ( $H_1$ ): as freqüências de HTLV-1 serão maiores na amostra.

V) Hipótese nula ( $H_0$ ): não haverá diferença entre as freqüências de HTLV-1 e HTLV-2 nos gêneros;

Hipótese alternativa ( $H_1$ ): a freqüência de HTLV-1 e HTLV-2 serão maiores nas mulheres.

VI) Hipótese nula ( $H_0$ ): não haverá diferença na média da idade entre portadores e não portadores de HTLV-1 e HTLV-2 na amostra;

Hipótese alternativa ( $H_1$ ): a média de idade dos portadores de HTLV-1 e HTLV-2 serão maiores que dos não portadores.

## 6 – MATERIAL E MÉTODO

### 6.1. POPULAÇÃO DO ESTUDO

Fizeram parte deste estudo 109 portadores do helminto *Strongyloides stercoralis* atendidos pelo Hospital Universitário João de Barros Barreto (HUJBB/UFPa) em Belém-Pará, no período de Julho de 2009 a Junho de 2011.

### 6.2. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram inclusos no estudo indivíduos com diagnóstico de *Strongyloides stercoralis*, que aceitaram participar da pesquisa, independente faixa etária e de ambos os sexos. Nos casos de sujeitos menores de 18 anos, foram incluídos apenas indivíduos que tiveram a autorização do seu responsável.

### 6.3. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos do estudo os indivíduos que estavam fazendo uso de drogas imunossupressoras e aqueles que realizaram o exame, mas não aceitaram participar da pesquisa.

### 6.4. DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo transversal com abordagem descritiva.

### 6.5. AMOSTRA

A identificação dos portadores de *Strongyloides stercoralis* foi realizada no Laboratório de Análises Clínicas do HUJBB/UFPa, por profissionais de saúde desta instituição, mediante exame parasitológico de fezes pelo método de sedimentação de Lutz (LUTZ et al., 1919).

Os pacientes portadores do parasita foram convidados a participar deste estudo devendo comparecer ao Núcleo de Medicina Tropical (NMT), da Universidade Federal do Pará (UFPA) com objetivo de realizar exame sorológico anti-HTLV-1 e HTLV-2, no período de Janeiro de 2011 a Julho de 2011.

A amostra deste estudo foi calculada a partir do número total de casos de portadores de *Strongyloides stercoralis* identificados no período do estudo (N=227), considerando margem de erro de 0,05 e nível de confiança de 95%. A amostragem foi realizada de forma aleatória simples.

## 6.6. ANÁLISES LABORATORIAIS

As análises laboratoriais deste projeto foram realizadas no Laboratório de Análises Clínicas e no Laboratório de Biologia Molecular e Celular do NMT/UFPA, que possuem todos os equipamentos e insumos necessários para a realização do mesmo.

### 6.6.1. Sorologia para HTLV- 1 e HTLV-2

O sangue dos pacientes portadores de *Strongyloides stercoralis* foi obtido por punção venosa, coletando-se aproximadamente 3 ml, com o uso de tubos contendo anticoagulante EDTA. A sorologia foi realizada no Laboratório de Análises Clínicas do NMT/UFPA, utilizando o método de ELISA (Ortho<sup>®</sup>, USA) para teste sorológico anti-HTLV-1 e HTLV-2, de acordo com as instruções do fabricante. Foram consideradas positivas as amostras com resultados de ELISA acima do cut off e indeterminadas aquelas com valores abaixo, mas próximos a este, após análise em duplicata.

O valor de cut off foi calculado pela seguinte fórmula:

$$\text{Cut off} = \frac{\text{CN1} + \text{CN2} + \text{CN3}}{3} + 150$$

Onde: CN = Controle Negativo;

150 = Constante indicada pelo fabricante do kit.

Nesta ocasião os pacientes receberam informações sobre os tipos de vírus HTLV e sua associação com o parasita *Strongyloides stercoralis*; inclusive com esclarecimentos sobre os mecanismos de transmissão do mesmo e orientação sobre a necessidade de ser realizado teste confirmatório por biologia molecular e a detecção dos tipos virais dos casos sororeagentes.

#### 6.6.2. Análise molecular

Para a confirmação da infecção e identificação do genótipo de HTLV, realizou-se análise molecular nas amostras com resultados de ELISA acima do cut off ou aquelas abaixo dele, mas com valores próximos a este. Dentre os procedimentos obtidos na análise molecular foram realizados as etapas de extração de DNA, Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) convencional (Figura 27), Eletroforese do produto de PCR, Digestão enzimática (Figura 28).

A extração de DNA procedeu-se a partir de células da camada de leucócitos seguindo as recomendações do kit Wizard® Genomic DNA Purification, Promega Corporation, Madison, WI, USA. Todas as amostras de DNA foram testadas por PCR, para amplificação parcial do gene da globina de 270 pb, como controle de qualidade para a extração de DNA, de acordo com GREER et al., 1991.

A PCR convencional para detecção do DNA proviral foi realizada pela amplificação de um fragmento da região Px presente em ambos os vírus, HTLV-1 e HTLV-2. Para a reação de PCR utilizou-se 5,0µL GoTaq® Green Master Mix, 2,0µL de água, 1µL de cada primer: HTLV\_Externo F 5'-TTCCCAGGGTTTGGACGAAG-3' (7219-7238, direto) e HTLV\_Externo R 5'-GGGTAAGGACCTTGAGGGTC-3' (7483-7464, reverso) e 1,0µL de DNA, para um volume final de 10µL. O protocolo para amplificação seguiu a temperatura de desnaturação 94°C por 4 minutos, seguida de 30 ciclos (repetições), onde a temperatura de desnaturação foi de 94°C por 40 segundos, de hibridização à 51,6°C por 30 segundos e por fim a temperatura de extensão à 72°C por 40 segundos, seguida da temperatura de extensão final de 72°C por 10 minutos e 10°C por 10 minutos (TUKE et al., 1992).

Em seguida realizou-se uma segunda PCR (nested-PCR) com os primers HTLV\_Interno F 5'-CGGATACCCAGTCTACGTGTT-3' (7248-7268, direto) e HTLV\_Interno R 5'-GAGCCGATAACGCGTCCATCG-3' (7406-7386, reverso). O

protocolo de amplificação seguiu em 35 ciclos (repetições), onde a temperatura de desnaturação foi de 94°C por 30 segundos, a temperatura de hibridização 51,6°C por 30 segundos e a temperatura de extensão por 72°C por 30 segundos, seguido da temperatura de extensão final à 72°C por 10 minutos e 10°C por 10 minutos (TUKE et al., 1992). Para cada reação de PCR foram utilizados controle positivo (amostra sabidamente positiva) e controle negativo (água estéril).

Foram consideradas positivas as amostras cujos produtos da nested-PCR demonstraram amplificação do fragmento de 159 pb, após eletroforese em gel de agarose.

Os produtos de PCR das amostras positivas foram submetidos à digestão enzimática pela enzima Taq I (Promega®), para identificar os tipos de HTLV presentes, seguindo as recomendações do fabricante. Foram considerados positivos para HTLV-1 os produtos de digestão que demonstraram fragmento de 159 pb e para HTLV-2 aqueles que demonstraram os fragmentos de 85 e 53 pb. Para cada reação de digestão enzimática foi utilizada uma amostra HTLV-2 como controle de reação.

Os produtos de PCR e de digestão enzimática foram visualizados em gel de Agarose a 2% e a 3%, respectivamente, contendo brometo de etídio (1mg/ml), sob luz UV, após eletroforese (100 V, 50 A/50 min).

## 6.7. ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Na análise estatística foi utilizado o Teste Exato de Fisher para verificar uma suposta associação entre fatores de risco e infecção pelo HTLV ou por estrogiloidíase, e para observar as diferenças de proporções de HTLV (variável qualitativa), encontradas em homens e mulheres. A análise comparativa das médias de idade (variável quantitativa) foi realizada através do teste T. Todas as análises foram executadas utilizando o programa BioEstat 5.0, considerando o nível de confiança estatístico pré-definido de 95%.

## 6.8. ASPECTOS ÉTICOS

### 6.8.1. Avaliação de Riscos e Benefícios

Devido ao uso de objeto perfurante para retirar amostras de sangue, o risco aos sujeitos da pesquisa está associada ao fato de que poderão ser expostos a contaminação, porém foram tomadas todas as medidas preventivas, como uso de material estéril, anti-sepsia do local de retirada de sangue e emprego de todos os equipamentos de biossegurança necessários a realização desses procedimentos. Além disso, foram tomadas todas as precauções para preservar o anonimato do sujeito da pesquisa.

Este estudo trouxe benefício aos sujeitos da pesquisa, através de esclarecimento sobre a transmissão do vírus HTLV, suas conseqüências e os meios de prevenção. Desta forma, a família também se beneficiou, uma vez que esta pesquisa proporcionou assistência e aconselhamento realizados nos portadores de HTLV, que foram encaminhados ao ambulatório do NMT/UFPA, para receber atendimento ambulatorial e laboratorial específico.

### 6.8.2. Apreciação ética

Todos os sujeitos da pesquisa foram analisados respeitando-se as Normas de pesquisa Envolvendo Seres Humanos (Resolução 196/96) do Conselho Nacional de Saúde. Para o cumprimento dos aspectos éticos, foi solicitada a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Núcleo de Medicina Tropical, sob o protocolo nº 050/2010-CEP/NMT (Anexo A) e do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário João de Barros Barreto da Universidade Federal do Pará, sob o protocolo nº 2800/2010-CEP/HUJBB (Anexo B).

Os pacientes que aceitaram participar do estudo foram esclarecidos sobre todas as etapas. Todos assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice A), em duas vias impressas, uma via permaneceu com o pesquisador e a outra com o responsável pela assinatura. Em seguida, foi solicitado o preenchimento do questionário padronizado (Apêndice B).

Os questionários de avaliação receberam códigos com letras e números visando resguardar a identidade dos pacientes durante a análise dos dados. Foi garantida a confidencialidade dos resultados e autonomia para desistir a qualquer momento da pesquisa, sem prejuízo pessoal.

## 7- RESULTADOS

Após o cálculo do tamanho amostral, fizeram parte deste estudo 109 portadores de *Strongyloides stercoralis* atendidos no HUUJBB, no período de Julho de 2009 a Junho de 2011.

### 7.1. PERFIL DA POPULAÇÃO ESTUDADA

O perfil econômico dos 109 pacientes portadores de *Strongyloides stercoralis* atendidos no NMT está descrito na Figura 15. Aproximadamente, 55,96% (61/109) dos pacientes atendidos possuem renda de um a dois salários mínimos. A renda menor que um salário mínimo é recebido por 24,77 % (27/109), 13,76 % (15/109) dos pacientes recebem renda superior a dois salários mínimos. E somente 5,50% (6/109) dos pacientes não informaram sua renda familiar.

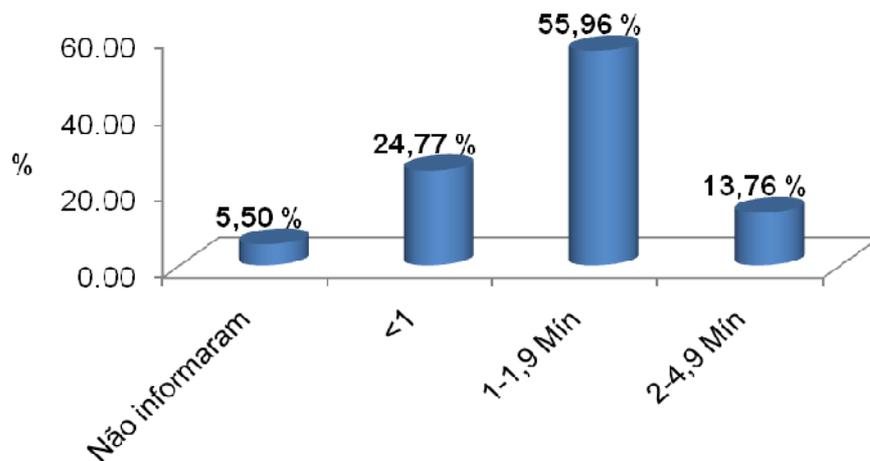


Figura 15: Dados relacionados ao perfil econômico dos pacientes estudados  
Fonte: LBCM/NMT

Nos portadores de *Strongyloides stercoralis* estudados, como mostra a Figura 16, a frequência do sexo feminino foi 56 (51,38 %), sobre o masculino, com 53 (48,62 %).

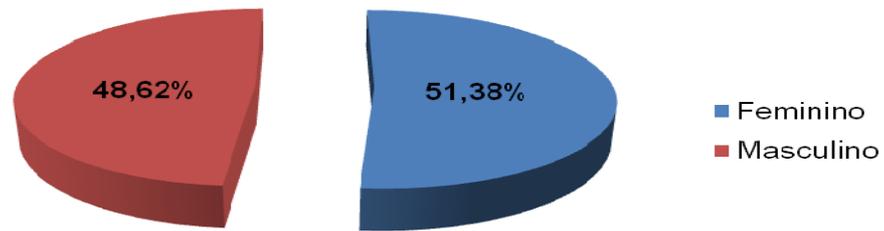


Figura 16: Distribuição por gênero dos portadores de *Strongyloides stercoralis* estudados  
Fonte: LBCM/NMT

Foram investigados indivíduos portadores de *Strongyloides stercoralis* de todas as faixas etárias. A faixa etária predominante desses pacientes ficou entre 40 a 48 anos (22,02%), sendo a mínima de 8 a 16 anos (3,67%) e a máxima de 80 a 91 anos (3,67%), existindo uma maior concentração de casos a partir dos 40 anos de idade correspondente a 71,56 %, conforme a Tabela 1 e Figura 17.

Tabela 1: Dados estatísticos sobre as idades dos portadores de *Strongyloides stercoralis* estudados.

Medidas sobre a Idade dos Pacientes	Estatística
Quantidade de Observações (Idades)	109
Idade Mínima	8
Idade Máxima	91
Média de Idade	48,92
Desvio-Padrão das Idades	16,809

Fonte: LBCM/NMT

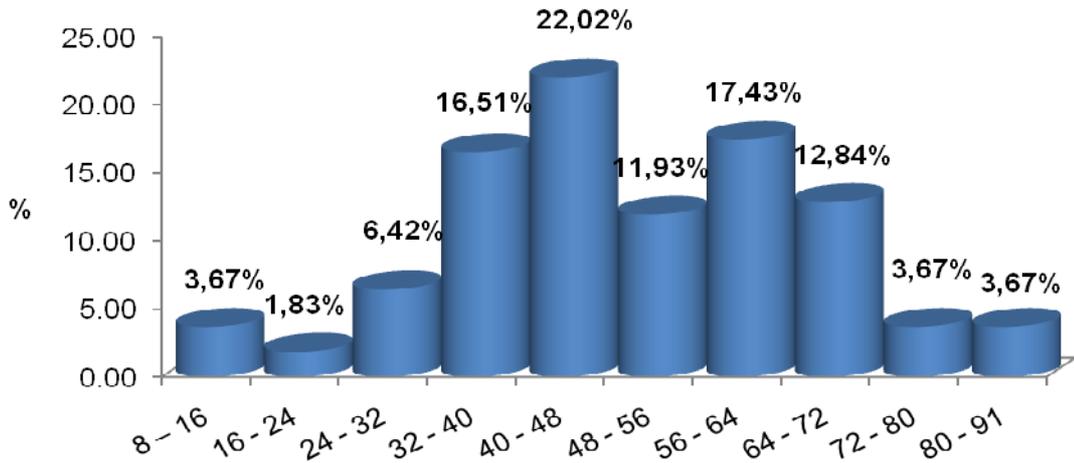


Figura 17: Dados relacionados à faixa etária dos pacientes estudados  
 Fonte: LBCM/NMT

Quanto à etnia, podemos observar através da Figura 18, que a frequência da cor parda foi 78,90% (86/109). A segunda etnia com o maior número de indivíduos participantes foi à cor branca 16,51% (18/109), seguindo com 3,67% (4/109) cor negra e apenas 0,92% (1/109) indígena.

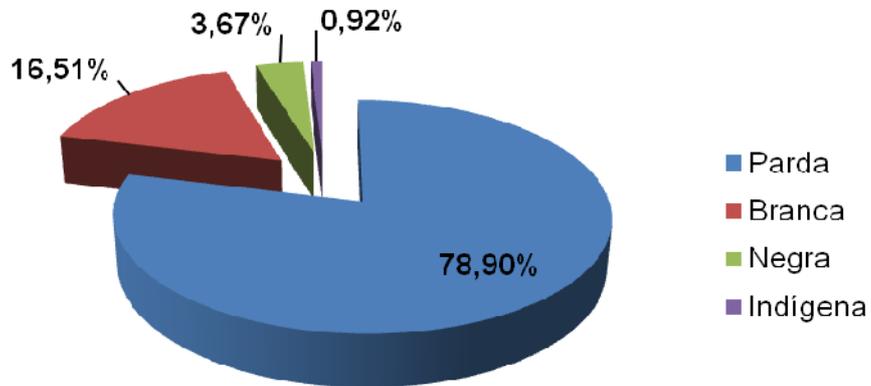


Figura 18: Dados relacionados à etnia dos pacientes estudados  
 Fonte: LBCM/NMT

O estado civil dos pacientes estudados está descrito na Figura 19. De um modo geral, foi considerada uma frequência maior entre os casados 47,71% (52/109), que informaram em questionário manter um relacionamento estável.

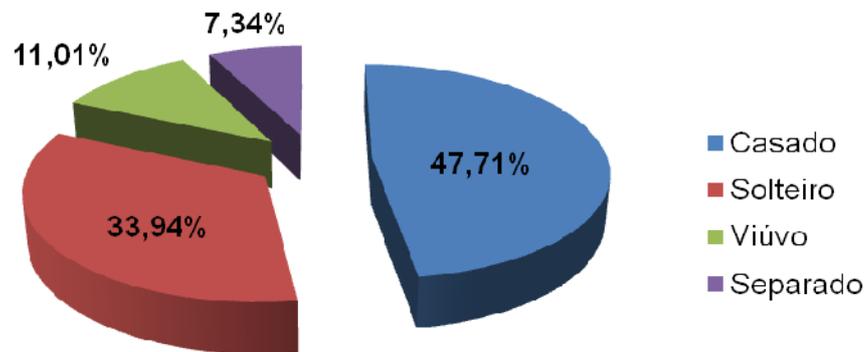


Figura 19: Dados relacionados ao estado civil dos pacientes estudados  
Fonte: LBCM/NMT

No questionamento quanto à escolaridade, foi identificado que a maioria dos pacientes pesquisados 57,80% (63/109) possui ensino fundamental. Seguido de 25,68% (28/109) para o ensino médio e, 5,50% (6/109) dos pacientes possuem nível superior. A ausência de escolaridade foi relatada por 11,01% (12/109) dos pesquisados (Figura 20).

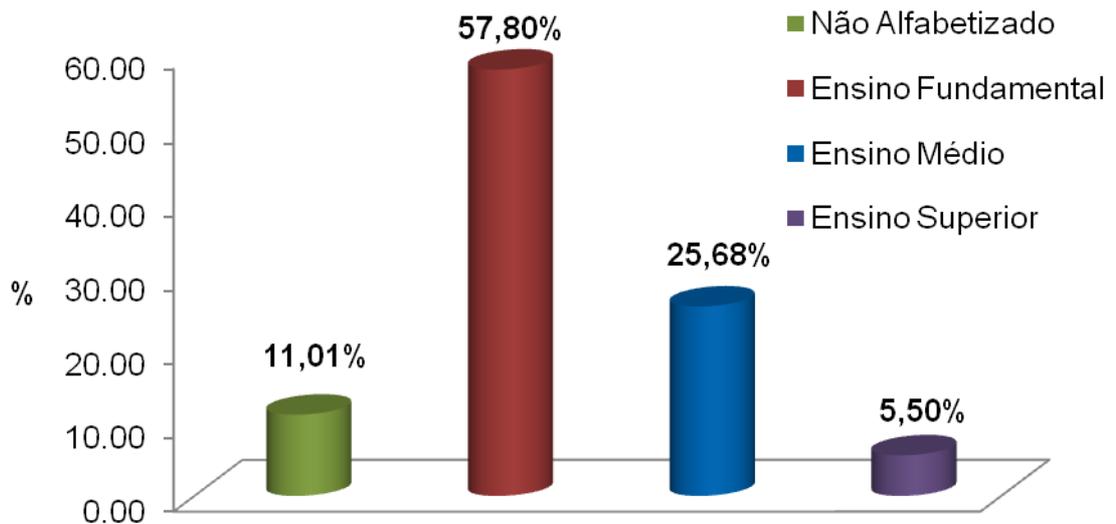


Figura 20: Dados relacionados à escolaridade dos pacientes estudados  
Fonte: LBCM/NMT

## 7.2. PREVALÊNCIA DOS PRINCIPAIS FATORES DE RISCO NOS PACIENTES ESTUDADOS

A Figura 21 mostra as freqüências dos principais fatores de risco para a infecção pelo HTLV-1 e HTLV-2 observados na população em estudo, onde se pode destacar que 88,07% (96/109) foram amamentados no peito ( $p=0.9781$ ), 70,64% (77/109) não usam preservativos em todas suas relações sexuais ( $p=0.1771$ ), 66,06% (72/109) tiveram múltiplos parceiros sexuais nos últimos dois anos ( $p=1.0000$ ), 16,51% (18/109) dos indivíduos foram submetidos a uma transfusão de sangue ( $p=0.0555$ ) e 2,75% (3/109) já usaram droga injetável ( $p=1.0000$ ), resultados que estatisticamente não foram significativos para a possibilidade de associação entre os fatores de risco e infecção por HTLV-1 e HTLV-2.

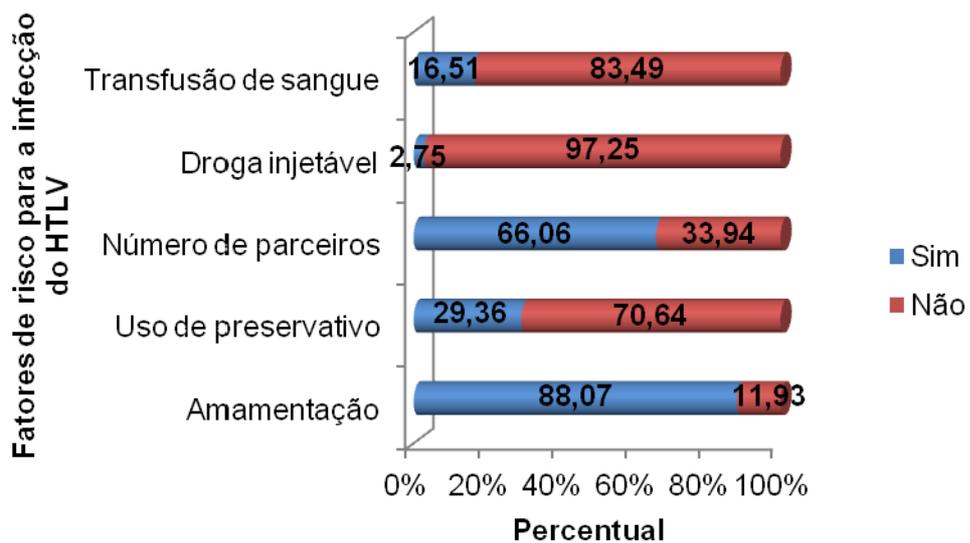


Figura 21: Principais fatores de risco para a infecção pelo HTLV-1 e HTLV-2  
Fonte: LBCM/NMT

Quando se analisa os principais fatores de risco para estrogiloidíase na população em estudo, conforme a Figura 22, evidencia-se que 63,30% (69/109) dos indivíduos não tratam adequadamente as verduras e legumes com hipoclorito ( $p=0.1894$ ) e 56,88% (62/109) não costumam andar calçados ( $p=1.0000$ ), resultados estatisticamente não significativos para suposta associação entre fatores de risco e estrogiloidíase.

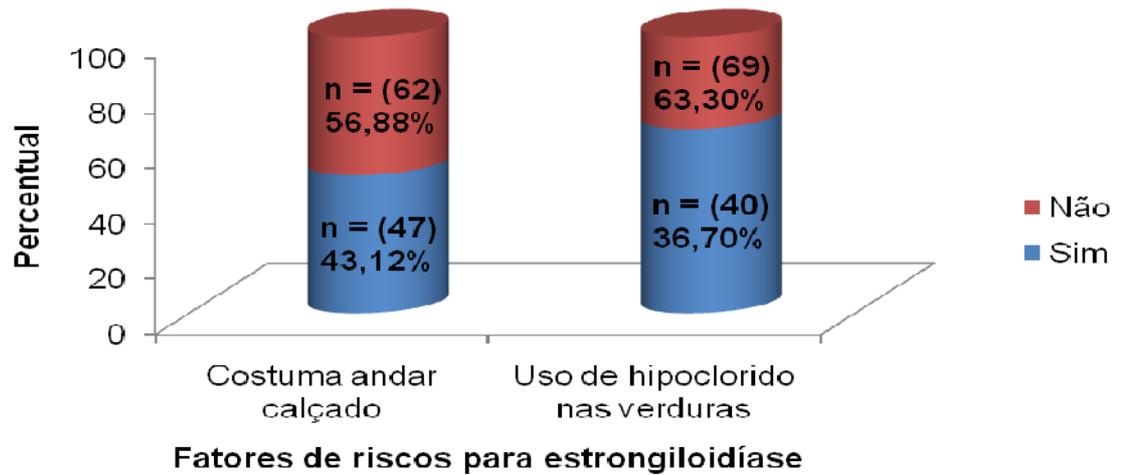


Figura 22: Principais fatores de risco para estrogiloidíase  
Fonte: LBCM/NMT

### 7. 3. ANÁLISE SOROLÓGICA PARA HTLV- 1 E HTLV-2

A análise imunoenzimática para pesquisa de anticorpos anti-HTLV-1 e HTLV-2 foi realizada em 109 portadores de *Strongyloides stercoralis* no Laboratório de Análises Clínicas do NMT/UFPA. A soroprevalência de anticorpos anti-HTLV-1 e HTLV-2 nestes pacientes foi de 5,50% (6/109). Dos 94,50% (103/109) pacientes pesquisados não foram observados nenhum caso soro-reagente para HTLV-1 e HTLV-2 (Figura 23). As amostras reagentes foram confirmadas e genotipadas por técnicas de biologia molecular.

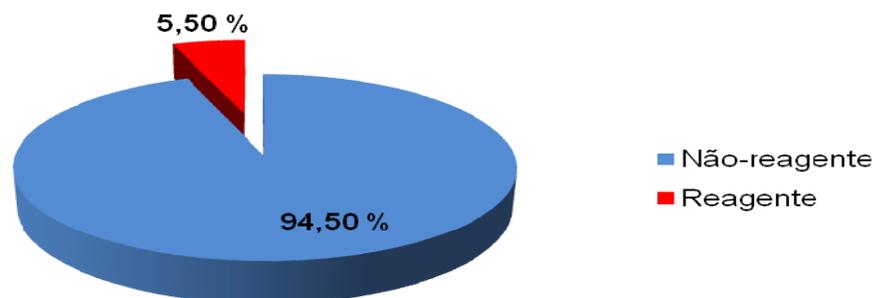


Figura 23: Frequência de anticorpos anti-HTLV-1 e HTLV-2 em portadores de *Strongyloides stercoralis*. Fonte: LBCM/NMT

A Figura 24, na qual é exibida a comparação entre os soropositivos e soronegativos quanto ao gênero, mostra a prevalência do HTLV no gênero feminino de 66,67% (4/6) e a do gênero masculino 33,33% (2/6). Para melhor avaliar essa questão, foi verificado estatisticamente se a ocorrência do vírus estaria associada ao gênero dos pacientes. Encontrou-se, desta forma,  $p=0,6793$ , resultado estatisticamente não significativo para a possibilidade de associação entre o vírus e um determinado gênero.

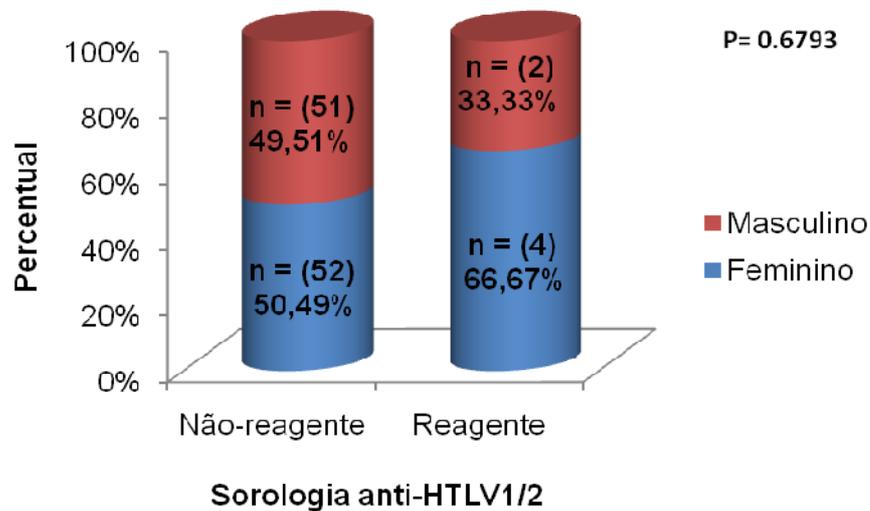


Figura 24: Soroprevalência do HTLV-1 e HTLV-2 nos portadores de *Strongyloides stercoralis* por gênero. Fonte: LBCM/NMT

Na distribuição por faixa etária da soroprevalência do HTLV-1 e HTLV-2 nos portadores de *Strongyloides stercoralis* estudados, não se evidenciou a ocorrência da infecção pelo vírus em portadores do parasito com idade abaixo de 30 anos, conforme a Tabela 2.

TABELA 2: Distribuição por faixa etária da soroprevalência do HTLV-1 e HTLV-2 nos portadores de *Strongyloides stercoralis*

Faixa etária	Sorologia anti HTLV-1/2				Total
	Reagente	%	Não Reagente	%	
08  – 16	-	-	4	3.88	4
16  – 24	-	-	2	1.94	2
24  – 32	-	-	7	6.80	7
32  – 40	1	16.67	17	16.50	18
40  – 48	-	-	24	23.30	24
48  – 56	-	-	13	12.62	13
56  – 64	2	33.33	17	16.50	19
64  – 72	-	-	14	13.59	14
72  – 80	3	50.00	1	0.97	4
> 80	-	-	4	3.88	4
Total	6	100.00	103	100.00	109

Fonte: LBCM/NMT

Observa-se na Figura 25 que a média de idade dos portadores de *Strongyloides stercoralis* reagentes é de 62,83 anos (dp= 15,84), mediana (65,00), foi significativamente maior ( $p=0,036$ ) que a dos não reagentes, com idade média de 48,11 anos, (dp= 16,57) e mediana (46,00).

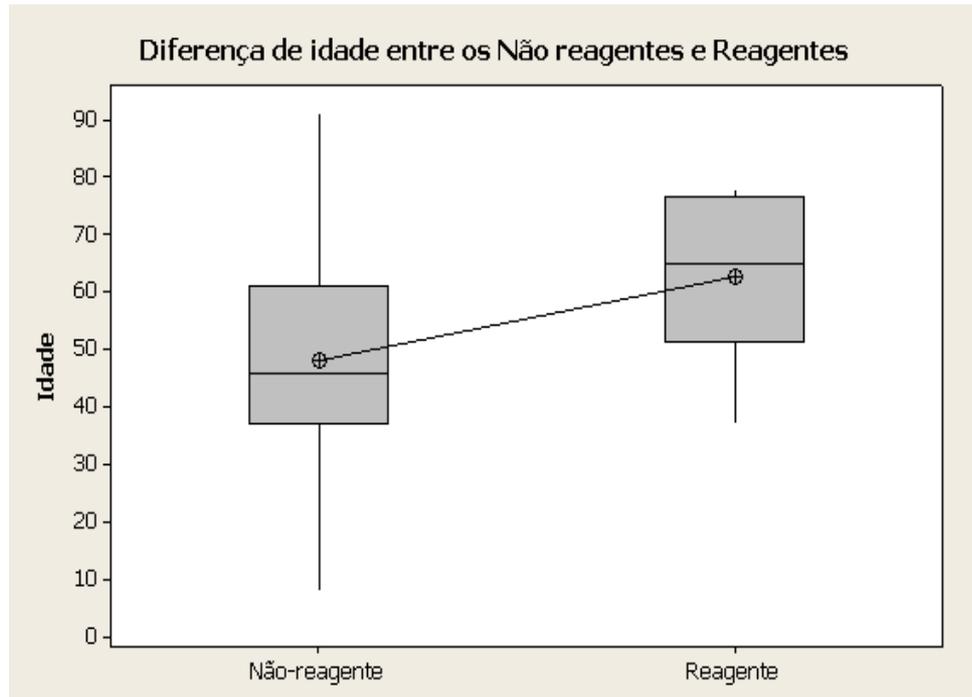


Figura 25: Diferença das médias de idade entre portadores de *Strongyloides stercoralis* reagentes e não reagentes para HTLV-1 e HTLV-2. Fonte: LBCM/NMT

#### 7. 4. IDENTIFICAÇÃO DOS TIPOS DE HTLV-1 E HTLV-2

Das seis sorologias positivas para o HTLV, a PCR caracterizou quatro amostras (3,67%) como HTLV-1 e uma (0,92%) como HTLV-2. E uma (0,92%) das amostras sorologicamente positivas não foi detectado o genoma viral, conforme a Figura 26.

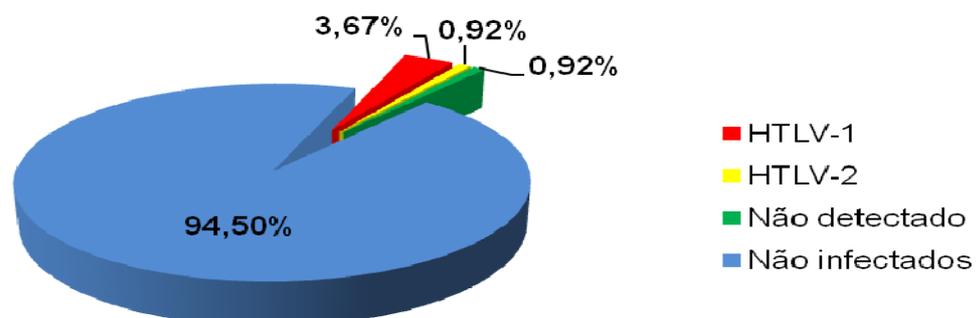


Figura 26: Prevalência de HTLV-1 e HTLV-2 em portadores de *Strongyloides stercoralis*. Fonte: LBCM/NMT

## 7. 5. ANÁLISE MOLECULAR

A Figura 27 demonstra o resultado de PCR das amostras sorologicamente reagentes para HTLV-1 e HTLV-2 em portadores de *Strongyloides stercoralis*, evidenciando fragmento de 159 pares de base (pb) amplificado a partir do DNA proviral presente em cada amostra.

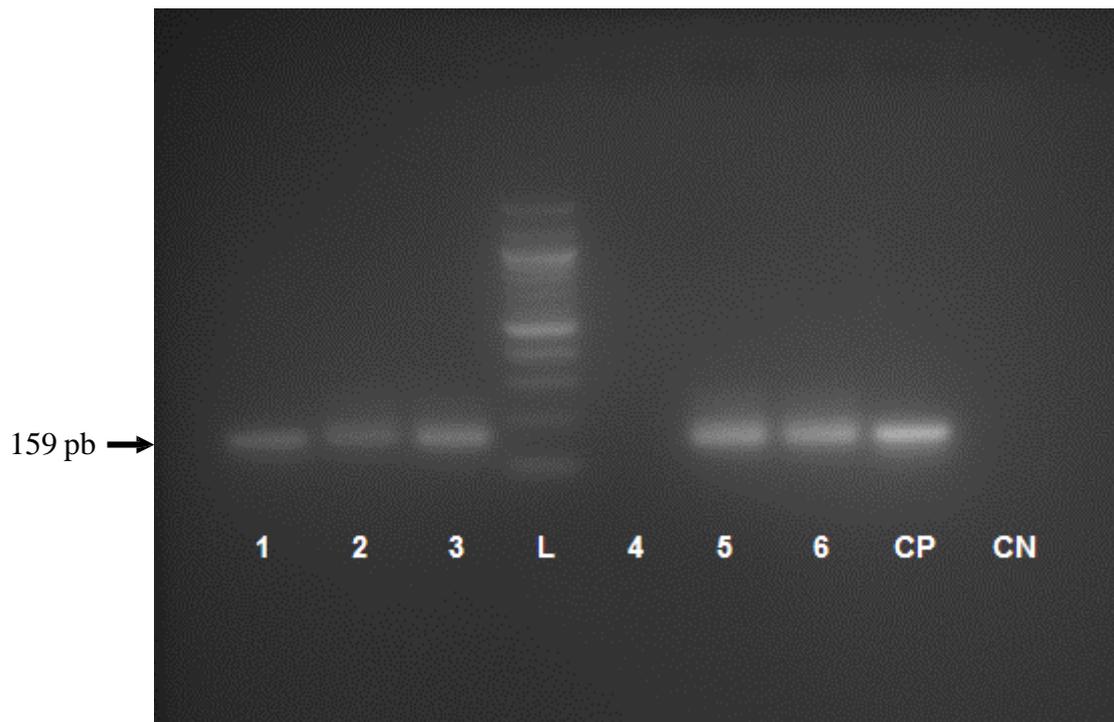


Figura 27: Imagem de gel de agarose 2%, após eletroforese, com resultado de PCR para HTLV. É possível identificar a amplificação do fragmento de 159 pb do HTLV (seta). As colunas (1, 2, 3, 5, 6) - amostras com resultados positivos; coluna (4) - amostra negativa (Não detectada) não amplificou fragmento específico de DNA proviral do vírus HTLV, mesmo após duas repetições; (L) - marcador de peso molecular de 1000 pb; (CP) - controle positivo; (CN) – controle negativo. Fonte: LBCM/NMT.

A digestão enzimática do produto de PCR da amostra de portadores de *Strongyloides stercoralis* (Figura 28), está demonstrando perfil de digestão compatível com fragmento não digerido pela enzima Taq I, gerado de vírus HTLV-1 presente na amostra.

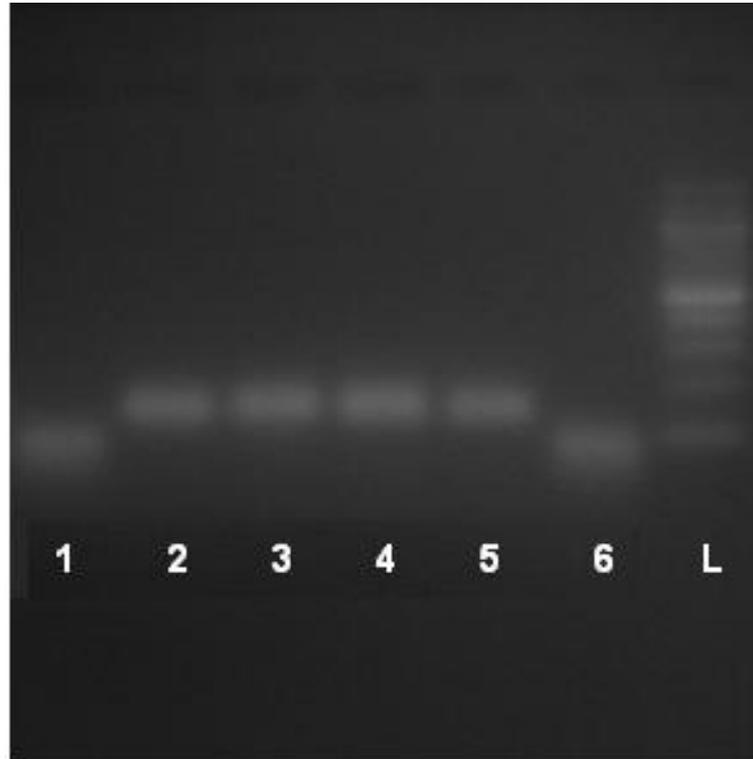


Figura 28: Imagem de gel de agarose 3%, após eletroforese, com resultado de digestão enzimática do produto de PCR para HTLV. As amostras se encontram distribuídas na seguinte seqüência: (1) HTLV-2; (2) HTLV-1; (3) HTLV-1; (4) HTLV-1; (5) HTLV-1; juntamente com o fragmento do controle positivo (6) para HTLV-2, e o marcador de peso molecular de 1000 pb (L). Fonte: LBCM/NMT.

## 8- DISCUSSÃO

Aspectos epidemiológicos da infecção pelo HTLV foram estudados ao longo dos anos, sendo estabelecidos alguns parâmetros comuns na maioria dos relatos publicados (PROIETTI et al., 2005). A infecção pelo HTLV-1 caracteriza-se por sua distribuição em áreas geográficas definidas no mundo, pelo aumento da soroprevalência com a idade e soroprevalência mais elevada em mulheres, tornando-se mais acentuada após os 40 anos (CARNEIRO-PROIETTI et al., 2002).

A principal maneira de aferição da prevalência da infecção pelo HTLV tem sido realizada pela análise sorológica. As amostras de sangue dos 109 portadores de *Strongyloides stercoralis* foram examinadas através de métodos sorológicos de triagem e confirmatório no Núcleo de Medicina Tropical – UFPA, com o objetivo de caracterizar a infecção pelo HTLV-1 e HTLV-2. Esta infecção é endêmica em várias partes do mundo (Japão, Caribe, África, América do Sul e ilhas da Melanésia), e com variação espacial na taxa de soroprevalência (SANTOS et al., 2005).

Na prática clínica, a identificação e o tratamento da infecção pelo HTLV-1 e HTLV-2 constituem-se em alguns dos objetivos do acompanhamento periódico dos pacientes, reduzindo o risco de desenvolvimento de doenças associadas ou hiperinfecção pelo *S. stercoralis* (SANTOS et al., 2006).

O perfil do grupo em estudo mostrou que a maioria é do sexo feminino e com idade superior aos 40 anos, semelhante ao descrito na literatura, que indica uma predominância de soropositividade entre as mulheres mais velhas (DOURADO et al., 2003). Há um predomínio de cor parda no grupo estudado, e a grande maioria possui baixa renda e escolaridade incompleta, características associadas à maior prevalência para o HTLV-1 em estudo conduzido na cidade de Salvador-BA (DOURADO et al., 2003).

O estudo dos fatores de risco, com objetivo de definir o fluxo de transmissão pelo HTLV em pacientes portadores de *S. stercoralis*, obteve dados coletados em questionário, mas não transparece ser consistente, pela subjetividade do auto-relato, muitas vezes inseguro e com o chamado viés de memória. Alguns dos pacientes já têm idade elevada e não sabe informar sobre amamentação. Além disso, as suas mães que poderiam informar melhor, muitas vezes já são falecidas ou, aquelas que tiveram muitos filhos, também já não lembram sobre amamentação de cada um.

Assim, esta pesquisa não define categoricamente a direção da propagação da infecção.

Resultados de várias pesquisas, incluindo esta, fornecem subsídios para se afirmar que a transmissão “silenciosa” do HTLV formando clusters é um fato inquestionável, mas para controlar a propagação do vírus intervindo nesses agrupamentos é necessário primeiramente descobrir os casos que estão espalhados no meio da população.

Se a infecção do HTLV na população do estado do Pará e do Brasil não tem sido tratada como um problema de saúde pública, pela baixa proporção de casos sintomáticos ou letais, à medida que a incidência cresce o tamanho dessa pequena proporção também aumenta pelo acúmulo de infectados. Hoje, se observa no Ambulatório de Atendimento do Núcleo de Medicina Tropical, que o HTLV representa uma causa considerável de sofrimento humano nos portadores sintomáticos do vírus, sendo um dos motivos pelos quais não se justifica a inércia na espera que esta infecção dissemine e chegue a causar sofrimento nas massas populacionais (COSTA, 2010).

A comunicação da infecção pelo HTLV-1 e HTLV-2 ao paciente é 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.

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 *Strongyloides stercoralis* (LOUREIRO, 2008).

As populações de baixa renda, que vivem em condições precárias de saneamento e higiene, são as mais atingidas por helmintos (CIMERNAN et al., 2001), embora haja relatos na literatura de uma relação entre fatores de risco para a aquisição de *S. stercoralis*, nesta pesquisa não foi identificada associação destes fatores nos portadores deste estudo.

Portadores de *Strongyloides stercoralis* coinfectados com HTLV-1, tem uma resposta imunológica modificada contra os antígenos parasitários. Alterações da resposta imune contra o *S. stercoralis*, e a ineficácia das drogas antiparasitárias, são

as principais responsáveis pela hiperinfecção, levando à estrogiloidíase disseminada em pacientes com HTLV-1 (CARVALHO E PORTO, 2004). Santos et al. (2006), relataram um caso de estrogiloidíase fatal em um paciente portador de Paraparesia Espástica Tropical / Mielopatia (PET/MAH) na cidade de Salvador-BA. Outro estudo conduzido em Lima, no Peru, para avaliar a presença do HTLV-1 em hiperinfecção por estrogiloidíase demonstrou uma prevalência de 85,7% do vírus entre os pacientes que tinham essa hiperinfecção (GOTUZZO et al., 1999).

Não se observam relatos na literatura de associação entre a estrogiloidíase e a infecção por HTLV-2. No entanto, estudos constatam que o HTLV-1 é o principal fator de risco para o desenvolvimento de estrogiloidíase crônica (CARNEIRO-PROIETTI, 2006), logo o predomínio do HTLV-1 nos portadores de *S. stercoralis* desta pesquisa atribui a essa população maior risco de desenvolver as formas crônicas da estrogiloidíase.

Existem evidências que a infecção pelo *S. stercoralis* pode alterar o curso clínico de doenças relacionadas ao aumento da proliferação de células T, tais como a Leucemia /Linfoma de Células T do Adulto – ATLL (CARVALHO E PORTO, 2004). Assim, a prevalência de HTLV-1 em pacientes com *S. stercoralis* neste estudo, ressalta a necessidade de investigação de rotina com solicitação de exame sorológico para esses pacientes portadores do helminto, em uma tentativa de impedir o desenvolvimento de formas graves de doenças.

No limite do nosso conhecimento e da literatura consultada, este é o primeiro estudo de prevalência de HTLV-1 e HTLV-2 em portadores de *Strongyloides stercoralis* no Brasil. No entanto, a associação entre *S. stercoralis* e HTLV-1 foi relatada pela primeira vez em Okinawa, Japão (HIRATA et al., 2006). No presente estudo a prevalência de HTLV-1 foi de 3,67% nos portadores de *Strongyloides stercoralis*. Resultados inferiores aos encontrados por Souza et al. (2009), em estudo realizado na cidade de Salvador, Bahia, em pacientes com tuberculose pulmonar coinfectados pelo HTLV-1, com frequência de 10,8% . Outros estudos conduzidos com doenças parasitárias negligenciadas em pacientes coinfectados pelo HTLV-1, foi realizado no Hospital Edgard Santos, Universidade Federal da Bahia, Brasil. A taxa de infecção por *Schistosoma mansoni* entre os indivíduos portadores do vírus HTLV-1 foi de 8,4% (PORTO et al., 2004), resultados superiores comparados com o presente estudo.

Outros estudos têm evidenciado a ocorrência de HTLV em grupos específicos, como, em comunidades ribeirinhas (FERREIRA et al., 2010), populações urbanas (BRITTO et al., 1998), comunidades remanescentes de quilombolas (VALLINOTO et al., 2006), comunidades indígenas (ISHAK et al., 2003; REGO et al., 2008), doadores de sangue (CARNEIRO-PROIETTI et al., 2002) e em gestantes (CATALAN-SOARES, 2001; YDY et al., 2009).

No atual estudo, as prevalências de HTLV-1 e HTLV-2 foram de 3,67% (4/109) e 0,92% (1/109), respectivamente. Resultados superiores aos encontrados por Ferreira et al. (2010), em comunidades ribeirinhas localizadas na região nordeste do Estado do Pará, com prevalência de 1,14% (2/175) para HTLV-1 e 0% para HTLV-2.

Taxas de prevalência do HTLV em populações urbanas foram relatadas por dois estudos realizados na Bahia, estado da capital brasileira mais endêmica para o HTLV-1 e HTLV-2. O estudo de Brito, et al. (1998) demonstrou a prevalência total de 0,32% da infecção por HTLV em quatro cidades próximas a Salvador, variando de zero a 1,77% na população dessas cidades. O estudo de base populacional realizado por Dourado et al. (2003) demonstrou frequência de HTLV-1 na população geral de Salvador de 1,74%. Resultados com baixa frequência para a infecção viral comparando com o atual estudo.

Um estudo realizado por Vallinoto et al. (2006), em comunidades quilombolas localizadas na Ilha do Marajó, Pará, foram encontradas as prevalências de 1,15% para HTLV-1 e 0,38% para HTLV-2, resultados inferiores aos encontrados neste estudo para HTLV-1 e HTLV-2. Por outro lado, semelhante à pesquisa, houve maior prevalência do HTLV-1 (3,67%) comparada ao HTLV-2 (0,92%).

Na presente pesquisa, a taxa de infecção pelo HTLV-1 encontrada nos portadores de *Strongyloides stercoralis* aproximou-se dos resultados obtidos por Rego et al. (2008), em aldeia brasileira de Taquarendi, onde foi encontrada prevalência de 3,85% para HTLV-1. No mesmo estudo, Rego et al. (2008) encontraram frequências de 1,23% na aldeia de Junco e 1,56% na aldeia de Alegre, resultados inferiores ao atual estudo.

A prevalência da infecção pelo HTLV-2 em indígenas da tribo dos Yanomami na Amazônia Brasileira pesquisada por Ishak et al. (2003) foi de 3,9%, superior a encontrada neste estudo, evidenciando maior frequência da infecção pelo

HTLV-2 entre as comunidades indígenas da região norte do país.

Considerando a soroprevalência de 1,61% encontrada entre os doadores de sangue no Estado do Pará (CARNEIRO-PROIETTI et al., 2002), caracterizado como o terceiro estado com maior soroprevalência de HTLV em demanda de hemocentros, a soroprevalência encontrada nos portadores de *Strongyloides stercoralis* deste estudo se mostrou superior a esta e acima da faixa de variação observada em doadores de sangue do Brasil, que vai de 0,08% em Florianópolis a 1,8% em Salvador (CARNEIRO-PROIETTI et al., 2002).

A soroprevalência de 5,50% de infecção pelo HTLV nos portadores de *S. stercoralis* encontrada neste estudo foi superior a dos estudos realizados em gestantes no país, que vai de 0,2% no estado de Mato Grosso (YDY et al., 2009), 0,8% em Salvador e 1,1% em Belo Horizonte (CATALAN-SOARES, 2001). A identificação de gestantes infectadas durante o pré-natal é uma importante estratégia para o controle da propagação do HTLV, no entanto essa investigação não foi implantada em todos os estados brasileiros.

Estudos realizados por Fabbro et al. (2008), destacam a transmissão vertical, especialmente pelo aleitamento materno, como a principal forma de disseminação do vírus, indicando a necessidade da triagem sorológica para o HTLV nos serviços de pré-natal, aliada às medidas de prevenção da transmissão vertical, como, a suspensão do aleitamento materno.

No aconselhamento ao portador do vírus HTLV, 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 devem ser testados, assim como os parceiros sexuais.

Apesar de ter sido demonstrada uma maior soroprevalência de HTLV-1 e HTLV-2 entre as mulheres (66,67% - 4/6) do que entre os homens (33,33% - 2/6), essa diferença não foi considerada estatisticamente significativa, provavelmente devido o período de dois anos deste estudo. Trabalhos realizados anteriores a esta pesquisa mostraram uma incidência maior da infecção pelo HTLV no sexo feminino, estatisticamente significativa. A elevada frequência de mulheres infectadas pelo vírus é atribuída pela transmissão sexual no sentido homem-mulher; sendo assim, políticas públicas que incentivem o uso de barreiras à transmissão da infecção devem ser priorizadas (DOURADO et al., 2003; CATALAN-SOARES et al., 2005;

NASCIMENTO et al., 2009).

No atual estudo, a grande maioria refere ser sexualmente ativa, e o grupo de pacientes estudados tem com característica o comportamento heterossexual e de parceiros únicos em 47,71% dos casos. O maior número de parceiros sexuais é um fator de risco para a infecção pelo HTLV-1, sendo mais desfavorável às mulheres, devido à direção da infecção (CARNEIRO-PROIETTI et al., 2006).

A média de idade foi significativamente mais elevada nos portadores de *Strongyloides stercoralis* reagentes quando comparada aos não reagentes para HTLV-1 e HTLV-2, situação que se corrobora aos estudos epidemiológicos da literatura de Lima et al. (2010). O aumento da infecção com a idade se deve a soroconversão tardia de infecção adquirida no início da vida; ao efeito coorte, onde os grupos mais velhos refletem prevalência mais alta devido ao maior tempo de exposição; ou risco cumulativo de novas infecções ao longo da vida (BLATTNER et al., 1986; MURPHY et al., 1991; LIMA et al., 2010).

Os dados obtidos no presente trabalho suscitam preocupação quando se considera alta frequência da infecção pelo HTLV nos portadores de *Strongyloides stercoralis* e a conhecida carência de informações acerca destes agentes, principalmente no que concerne às suas vias de transmissão e as implicações clínicas. Desse modo, torna-se necessário a adoção de medidas profiláticas e de educação sanitária, que incluam a orientação e avaliação minuciosa dos portadores de *Strongyloides stercoralis*, inclusive com a realização de testes sorológicos para identificação do HTLV, como já foi feito em hemodoadores e mulheres grávidas.

Além de avaliar a prevalência do HTLV-1 e HTLV-2, este trabalho também buscou levar aos portadores do *Strongyloides stercoralis* informações sobre o vírus, suas formas de transmissão e as implicações da associação com o parasito. Os casos positivos para o HTLV foram matriculados no Núcleo de Medicina Tropical para acompanhamento ambulatorial e realização de novos exames, como forma de melhorar a qualidade de vida desses pacientes, prevenindo-os contra o desenvolvimento de infecções futuras.

## 9 – CONCLUSÃO

- O perfil da população estudada demonstrou que a maioria das famílias investigadas vive predominantemente com um a dois salários mínimos e possuem baixa escolaridade, semelhante ao encontrado em estudos brasileiros;
- O presente estudo demonstrou a existência da infecção por HTLV-1 e HTLV-2 em pacientes portadores de *Strongyloides stercoralis*, atendidos pelo HUIBB/UFPA em Belém-Pará;
- A soroprevalência da infecção pelo HTLV-1 e HTLV-2 em portadores de *S. stercoralis* foi maior que a observada nos estudos de base populacional urbana, gestantes, comunidades ribeirinhas, quilombolas, tribos indígenas e em demanda de hemocentros;
- A soroprevalência da infecção pelo HTLV-1 e HTLV-2 em portadores de *Strongyloides stercoralis* foi menor que a identificada em portadores de *S. mansoni* e tuberculose pulmonar;
- A prevalência de HTLV-1 foi superior à de HTLV-2;
- A frequência do HTLV-1 foi maior no sexo feminino sobre o masculino, sem demonstrar diferença significativa;
- A média de idade dos co-infectados (*S. stercoralis* e HTLV) foi significativamente maior que a dos não portadores de HTLV;
- Não foi identificada a infecção viral em portadores de *S. stercoralis* menores de 30 anos;
- Deve-se estabelecer uma política em termos de saúde pública, com medidas profiláticas e de educação sanitária, para evitar a disseminação do HTLV entre os portadores de *Strongyloides stercoralis*.

## REFERÊNCIAS

- ALCANTARA, L.C.; SKINDO, N.; VAN DOOREN, S.; SALEMI, M.; COSTA, M.C.; KASHIMA, S. Brazilian HTLV type 2a strains from intravenous drug users (IDUs) appear to have originated from two sources: Brazilian Amerindians and European/North American IDUs. *AIDS Res Hum Retroviruses*. n. 19, p. 519-523, 2003.
- AYRES, M.; AYRES JUNIOR, M.; AYRES, D.L.; SANTOS, A.S. *Bio Estat 5.0: Aplicações Estatísticas nas Áreas das Ciências Biológicas e Médicas*. 5th ed. Belem: Instituto de Desenvolvimento Sustentável Mamirauá, 2007.
- AZIZ YDY, R.R.; FERREIRA, D.; SOUTO, F.J.D.; FONTES, C.J.F. Prevalence of human T-cell lymphotropic virus (HTLV-1/2) infection among puerperae in Cuiabá, Mato Grosso, 2006. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. v. 42, n. 1, p. 28-32, Jan/Fev. 2009.
- BARMAK, K.; HARHAJ, E.; GRANT, C.; ALEFANTIS, T.; WIGDAHL, B. Human T cell leukemia virus type I-induced disease: pathways to cancer and neurodegeneration. *Virology*. n. 308, p. 1-12, 2002.
- BAZARBACHI, A.; HERMINE O. Treatment of adult T cell leukemia/lymphoma: Current strategy and future perspectives. *Virus Research*, n. 78, p. 79–92, 2001.
- BITTENCOURT, A.L. Transmissão Vertical do HTLV-I/II: UMA REVISÃO. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. v. 40, n.4, July/Aug. 1998.
- BITTENCOURT, A.L.; OLIVEIRA, M.F. Infective Dermatitis Associated to HTLV-I - A Review. *An bras Dermatol*. Rio de Janeiro, v. 76, n. 6, p. 723-732, Nov/Dez. 2001.
- BITTENCOURT, A.L.; OLIVEIRA, M.F. Infective dermatitis associated with the HTLV-I (IDH) in children and adults. . *An bras Dermatol*. v. 80, n. 3, p. 364-9, 2005.
- BITTENCOURT, A.L.; PRIMO, J.; OLIVEIRA, M.F.P. Manifestações infanto-juvenis da infecção pelo vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV-I). *Jornal de Pediatria*. Porto Alegre, v. 82, n. 6, Nov/Dec. 2006.
- BLATTNER, W.A.; NOMURA, A.; CLARK, J. W.; HO, G. Y. F.; NAKAO, Y.; GALLO, R.; ROBERT-GUROFF, M. Modes of transmission and evidence for viral latency from studies of human T-cell lymphotropic virus type I in Japanese migrant populations in Hawaii. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. USA, v. 83, p. 4895-4898, July. 1986.

BONA, S.; BASSO, R.M. Hiperinfection by *Strongyloides stercoralis* associated with chronic use of corticosteroid. *RBAC*. v. 40, n. 4, p. 247-250, 2008.

BRAGA, F.R.; SILVA, A.R.; ARAÚJO, J.M.; CARVALHO, R.O.; ARAÚJO, J.V.;FRASSY, L.N. Predatory activity of the nematophagous fungi *Duddingtonia flagrans*, *Monacrosporium thaumasium* and *Arthrobotrys robusta* on *Strongyloides stercoralis* infective larvae. *Revista da Sociedade brasileira de Medicina Tropical*. v. 43, n. 5, p. 588-590, Sept./Oct. 2010.

BRITTO, A.P.C.R.; GALVÃO-CASTRO, B.; STRAATMANN, A.; SANTOS-TORRES, S.; TAVARES-NETO, J. Infecção pelo HTLV-I/II no Estado da Bahia. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. v. 31, n. 1, p. 35-41, Jan./Fev. 1998.

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

CARNEIRO-PROIETTI, A.B.F. *Caderno Hemominas – HTLV*. v. XIII. 4.ed. Belo Horizonte: Atualizada, 2006.

CARNEIRO-PROIETTI, A.B.F.; CATALAN-SOARES, B.; FERNANDO AUGUSTO PROIETTI, F. A. Human T Cell Lymphotropic Viruses (HTLV-I/II): in South América: Should it be a Public health concern? *Journal of Biomedical Science*. v. 9, n. 6, p. 587-595, 2002.

CARNEIRO-PROIETTI, A.B.F.; RIBAS, J.G.R.; CATALAN-SOARES, B.C.; MARTINS, M.L.; BRITO-MELO, G.E.A.; MERTINS-FILHO, A.O.; PINHEIRO, S.R.; ARAÚJO, A.Q.C.; GALVÃO, C.B.; OLIVEIRA, M.S.P.; GUEDES, A.C.; PROIETTI, F. A. Infecção e doença pelos vírus linfotrópicos humanos de células T (HTLV-I/II) no Brasil. *Revista da Sociedade brasileira de Medicina Tropical*. v. 35, n. 5, p. 499-508, Sept./Oct. 2002.

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

CATALAN-SOARES, B.C. O vírus linfotrófico de células T humanos (HTLV) na última década (1990-2000). *Revista Brasileira Epidemiologia*. v. 4, n. 2, 2001.

CATALAN-SOARES, B.; CARNEIRO-PROIETTI, A.; PROIETTI, F. Grupo Interdisciplinar de Pesquisa em HTLV. Vírus-T linfotrófico humano em familiares de candidatos a doação de sangue soropositivos: disseminação silenciosa. *Revista Panamericana de Salud Pública*. v. 16, n. 6, p. 387-394, 2004.

CATALAN-SOARES, B.C. Transmissão horizontal e vertical do HTLV-2 em família de área urbana no Brasil: estudo soropidemiológico, clínico e molecular. *Aids Research and Human Retroviruses*. v. 21, n. 6, p. 521-526, 2005.

CATALAN-SOARES, B.C. Núcleo familiares infectados pelo vírus linfotrópico de células T humanas: Determinantes, Epidemiológicos e Genéticos. 2006. 125f. Tese (Doutorado em Saúde Pública (área de concentração em Epidemiologia). Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte.

CIRMERNAN, B.; CIRMERNAN, S. Strongiloidíase. Parasitologia humana e seus fundamentos gerais. 2 ed. São Paulo: Atheneu, 2001. p. 293-302.

COLIN, D.D.; ALCÂNTARA, L.C.J.; SANTOS, F.L.N.; RITA UCHÔA, R.; NETO, J.T. Prevalência da infecção pelo vírus linfotrópico humano de células T e fatores de risco associados à soropositividade em doadores de sangue da cidade de Rio Branco, AC, Brasil (1998-2001). Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. v.36, n.6, p. 677-683, Nov/dez. 2003.

CORDEIRO, C.A.; MOREIRA, P.R.; DUTRA, W.O.; CAMPOS, W.R.; TEIXEIRA, A.L.; ORÉFICE, F. Immunogenetics in the uveítis. Arquivos Brasileiros de Oftalmologia. São Paulo, v. 71, n. 2, Mar/Apri. 2008.

COSTA, C. A. Transmissão Intrafamiliar do HTLV: Investigação Sorológica em pacientes acompanhados no ambulatório do Núcleo de Medina Tropical da UFPA. 2010. 109f. Dissertação (Mestrado em Doenças Tropicais) - Núcleo de Medicina Tropical, Universidade Federal do Pará. Belém, Pará.

DOURADO, I.; ALCANTARA, L. C. J.; BARRETO, M. L.; TEIXEIRA, M. G.; GALVÃO-CASTRO, B. HTLV- I in the General Population of Salvador, Brazil: A City With African Ethnic and Sociodemographic Characteristics. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes, v. 34, n. 5, Dez. 2003.

ETENNA, S.L.D.; CARON, M.; BESSON, G.; MAKUWA, M.; GESSAIN, A.; MAHE, A.; KAZANJI, M. New Insights into Prevalence, Genetic Diversity, and Proviral Load of Human T-Cell Leukemia Virus Types 1 and 2 in Pregnant Women in Gabon in Equatorial Central Africa. Journal of Clinical Microbiology. v. 46, n. 11, p. 3607-3614, Nov. 2008.

FABBRO, M.M.F.J.D.; Cunha, R.V.; BÓIA, M.N.; PORTELA, P.; Botelho, C.A.; Freitas, G.M.; Soares, J.; Ferri, J.; Lupion, J. 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. v. 41, n. 2, p. 148-151, Mar/Abr. 2008.

FABRIZIO, F.; ABRESCIA, A. F.; CARAMASCHI, G.; SCALZINI, A.; GOBBI, F.; ANGHEBEN, A.; GOBBO, M.; SCHIAVON, R.; ROVERE, P.; BISOFFI, Z. Reemergence of Strongyloidiasis, Northern Italy. Emerging Infectious Diseases. v. 15, n. 9, p. 1531-33, Sept. 2009.

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

FEUER, G.; GREEN, P.L. Comparative biology of human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) and HTLV-2. *Oncogenesis*. n. 24, p. 5996-6004, 2005.

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. *Hematologie and Bluttransfusi*, Berlim, v. 26, p. 502-514, 1981.

GONÇALVES, D.U.; PROIETTI, F.A.; RIBAS, J.G.R.; ARAUJO, M.G.; PINHEIRO, S.R.; GUEDES, A.C.; CARNEIRO-PROIETTI, A.B.F. Epidemiology, Treatment, and Prevention of Human T-Cell Leukemia Virus Type 1-Associated Diseases. *Clinical Microbiology Reviews*. v. 23, n. 3, p. 577-589, July. 2010.

GOTUZZO, E.; VERDONCK, K.; GONZÁLES, E.; CABADA, M. Vírus Linfotrópico Humano de células T tipo 1 (HTLV-1): una infección endémica en el Perú. *Revista Peruana de Medicina Experimental*. v.21, n.4, Octubre/Diciembre. 2004.

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

GREER, C.E., LUND, J.K., MANOS, M.M. PCR amplification from paraffin-embedded tissues: recommendations on fixatives for long-term storage and prospective studies. *Genome Res*. v. 1, p. 46-50, 1991.

HARRINGTON, W.J. JR.; SHEREMATA, W.; HJELLE, B.; DUBE, D.K.; BRADSHAW, P.; FOUNG, S.K.; SNODGRASS, S.; TOEDTER, G.; CABRAL, L.; POIESZ, B. Spastic ataxia associated with human T-cell lymphotropic virus type II infection. *Annals of Neurology*. v. 33, n. 4, p. 411-444, Apr.1993.

HAYASHI, J.; et al. Correlation between human T-cell lymphotropic virus type I and Strongyloides stercoralis infection and serum immunoglobulin E responses in residents of Okinawa, Japan. *The American Society of Tropical Medicine Hygiene*. v. 56, n. 1, p. 71-75, 1997.

HIRATA, T.; UCHIMA, N.; KISHIMOTO, K.; ZARA, O.; KINJO, N.; HOKAMA, A.;

SAKUGAWA, H.; KINJO, F.; FUJITA, J. Impairment Of Host Immune Response Against *Strongyloides stercoralis* By Human T Cell Lymphotropic Virus Type 1 Infection. *The American Society of Tropical Medicine and Hygiene*. v. 74, n.2, p. 246-249, 2006.

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

ISHAK, R.; VALLINOTO, A.C.R.; AZEVEDO, V.N.; VICENTE, A.C.P.; HALL, W.W.; ISHAK, M.O.G. Molecular evidence for infection by HTLV-2 among individuals with negative serological screening tests for HTLV antibody. *Epidemiol. Infect.* v. 135, p. 604–609, 2007.

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.

JACOBSON, S.; LEHKY, T.; NISHIMURA, M.; ROBINSON, S.; MCFARLIN, D.E.; DHIB-JALBUT S. Isolation of HTLV-II from a patient with chronic, progressive neurological disease clinically indistinguishable from HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Annals of Neurology*. v. 33, n. 4, p. 392-6, Apr. 1993.

JOHNSON, J.M.; HARROD, R.; FRANCHINI, G. Molecular biology and pathogenesis of the human T-cell leukaemia/lymphotropic virus Type-1 (HTLV-1). *International Journal of Experimental Pathology*.v. 82, p. 135-147, 2001.

JONES, K.S.; KAZUNORI FUGO, K.; PETROW-SADOWSKI, C.; HUANG, Y.; BERTOLETTE, D.C.; IVONNE LISINSKI, I.; CUSHMAN, S.W.; JACOBSON, S.; RUSCETTI, F.W. Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 (HTLV-1) and HTLV-2 Use Different Receptor Complexes To Enter T Cells. *Journal of Virology*. v. 80, n. 17, p. 8291-8302, Sept. 2006.

KASHIMA, S.; ALCANTARA, L.C.; TAKAYANAGUI, O.M.; CUNHA, M.A.V.; CASTRO, B.G.; OLIVEIRA, M.C.P.; ZAGO, M.A.; COVAS, D.T. Distribution of Human T Cell Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1) Subtypes in Brazil: Genetic Characterization of LTR and Tax Region. *Aids Research and Human Retroviruses*. v. 22, n.10, p. 953–959, 2006.

KEISER, J.; THIEMANN, K.; ENDRISS, Y.; UTZINGER, J. Strongyloides ratti: In Vitro and In Vivo Activity of Tribendimidine. PLoS Neglected Tropical Diseases. v. 2, n. 1, p. 136, 2008.

KOZUBSKY, L.; ARCHELLI, S. Consideraciones sobre la biología y el diagnóstico de Strongyloides stercoralis. Parasitologia. v. 38, n. 3, p. 333-8, 2004.

LAMBERTUCCI, J.R.; LEÃO, F.C.C.; BARBOSA, A.J.A. Gastric strongyloidiasis and infection by the human T cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1). Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. Uberaba. v. 36, n.4, 2003.

LIMA, G.M.; EUSTÁQUIO, J.M.J.; MARTINS, R.A.; JOSAHKIAN, J.A.; PEREIRA, G.A.; SOUZA, H.M.; MARTINS, P.R.J. Declínio da prevalência do HTLV-1/2 em doadores de sangue do Hemocentro Regional da Cidade de Uberaba, Estado de Minas Gerais, 1995 a 2008. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. v. 43, n. 4, p. 421-424, Jul/Ago. 2010.

LINS, R. M. V. D. Soroprevalência do HTLV- I/II em Comunidades Indígenas do Estado do Amazonas. 2004. 55f. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós Graduação em Doenças Tropicais e infecciosas, Universidade do Estado do Amazonas, MANAUS.

LOUREIRO, P. Infecção pelo HTLV-1: Diagnóstico e Determinação da Carga Proviral em Indivíduos Assintomáticos e com Enfermidades. 2008. 172f. Tese (Doutorado em Saúde Pública). Fundação Oswaldo Cruz. Recife.

LUTZ, A. O schistosoma e a schistosomose segundo observações feitas no Brasil. Mem Inst Oswaldo Cruz. v.11, p.121-150, 1919.

MACEDO, O.; RIBEIRO-LIMA, T.V.; LINHARES, A.O.; MOURA, A.; GOMES, M.L.C.; LINHARES, A.C. Human T-cell lymphotropic virus types I and II infections in a cohort of patients with neurological disorders in Belém, Pará, Brazil. Revista do Instituto de Medicina Tropical. São Paulo, v. 46, n.1, p. 13-17, Jan./Feb. 2004.

MAUCLÉRE, P.; AFONSO, P.V.; MEERTENS, L.; PLANCOULAINÉ, S.; CALATTINI, S.; FROMENT, A.; BEVEREN, M.V.; GUY DE THÉ'; QUINTANA-MURCI, L.; MAHIEUX,R.; GESSAIN, A. HTLV-2B Strains, Similar to Those Found in Several Amerindian Tribes, Are Endemic in Central African Bakola Pygmies. The Journal of Infectious Diseases. v. 203, p. 1316–23, 2011.

MEAMAR, A.R.; REZAIAN, M.; MOHRAZ, M.; HADIGHI, R.; KIA, E.B. Strongyloides stercoralis hyper-infection syndrome in HIV+ / AIDS patients in Iran. Parasitol Res. v. 101, p. 663-665, 2007.

MONTES, M.; SANCHEZ, C.; VERDONCK, K.; JORDAN, E.; GONZALEZ, E.; LOPEZ, G.; TERASHIMA, A.; NOLAN, T.; LEWIS, D.; GOTUZZO, E.; CLINTON, A. JR. Regulatory T Cell Expansion in HTLV – 1 and Strongyloidiasis Co-infection is Associated with Reduced IL-5 Responses to Strongyloides stercoralis Antigen. PLOS. Neglected Tropical Diseases. v. 3, n. 6, p.456, June. 2007.

MOXOTO, I.; BOA-SORTE, N.; NUNES, C.; MOTA, A.; DUMAS, A.; DOURADO, I.; GALVÃO-CASTRO, B. Perfil sociodemográfico, epidemiológico e comportamental de mulheres infectadas pelo HTLV-1 em Salvador-Bahia, uma área endêmica para o HTLV. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. v. 40, n. 1, p. 37-41, Jan/Fev. 2007.

MURPHY, E.L.; FIGUEROA, J.P.; GIBBS, W.N.; HOLDING-COBHAM, M.; CRANSTON, B.; MALLEY, K.; BODNER, A.J.; ALEXANDER, S.S.; BLATTNER, W.A. Human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) seroprevalence in Jamaica. I. Demographic determinants. American Journal of Epidemiology, v. 133, n. 11, p. 1114-24, Jun. 1991.

NASCIMENTO, L. B.; CARNEIRO, M. A. S.; TELES, S. A.; LOPES, C. L. R.; REIS, N. R. S.; SILVA, A. M. C.; MOTTA-CASTRO, A. R. C.; OTSUKI, K.; VICENTE, A. C. P.; MARTINS, R. M. B. Prevalência da infecção pelo HTLV-1, em remanescentes de quilombos no Brasil Central. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. v. 42, n. 06, p. 657-660, Nov/Dez. 2009.

NETO, W.K.; SANABANI, S.S.; JAMAL, L.F.; SABINO, E.C. Prevalência, fatores de risco e caracterização genética dos vírus linfotrópico de células T humana tipo 1 e 2 em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana tipo 1 nas Cidades de Ribeirão Preto e São Paulo. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. v. 42, n. 3, p. 264-270, Mai/Jun. 2009.

NEVES, D. P. Parasitologia Humana. 10 ed. São Paulo: Atheneu, 2000. p. 247-256.

NYAMBI, P.N.; VILLE, Y.; LOUWAGIE, J.; BEDJABAGA, I.; GLOWACZOWER, E.; PEETERS, M.; KEROUEDAN, D.; DAZZA, M.; LAROUZE, B.; VAN DER GROEN, G.; DELAPORTE, E. Mother-to-child transmission of human T cell lymphotropic virus types I and II (HTLV-I/II) in Gabon: a prospective follow-up of four years. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. v. 12, n. 2, p. 187-192, 1996.

PORTO, M.A.F.; MUNIZ, A.; OLIVEIRA JÚNIOR, J.E.; CARVALHO, E.M. Implicações clínicas e imunológicas da associação entre HTLV-1 e a estrogiloidíase. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. v. 35, n. 6, p. 641-649, Nov/dez. 2002.

PORTO, A.F.; SANTOS, S.B.; ALCÂNTARA, L.; GUERREIRO, J.B.; PASSOS, J.; GONZALES, T.; NEVA, F.; GONZALES, D.; HO, J.L.; CARVAHO, E.M. HTLV-I

modifies the clinical and immunological response to schistosomiasis. *Clin Exp Immunol.* v. 137, p. 424-9, 2004.

PORTO, M.A.F.; ALCÂNTARA, L.M.; LEAL, M.; CASTRO, N.; CARVALHO, E.M. Atypical Clinical Presentation Of Strongyloidiasis In A Patient Co-Infected With Human T Cell Lymphotropic Virus Type I. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene.* v. 72, n. 2, p. 124-125, 2005.

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

REGO, F. F. A.; ALCANTARA, L. C. J.; NETO, J. P. M.; MIRANDA, A. C. A. M.; PEREIRA, O. S.; GONÇALVES, M. S.; GALVÃO-CASTRO, B. HTLV Type 1 Molecular Study in Brazilian Villages with African Characteristics Giving Support to the Post-Columbian Introduction Hypothesis. *AIDS Research and Human Retroviruses.* v. 24, n. 05, 2008.

REY, L. *Bases da Parasitologia Médica.* 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. p. 232-37.

RIBAS, J.G.R.; MELO, G.C.N. Human T-cell lymphotropic virus type (HTLV-1)-associated myelopathy. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop. Uberaba.* v. 35, n.4, July/Aug. 2002.

SABOURI, A. H.; SAITO, M.; KOICHIRO, U.; BAJESTAN, S.N.; MAHMOUDI, N.; FORUGHIPOUR, M.; SABOURI, Z.; ABBASPOUR, Z.; GOHARJOO, M. E.; KHAYAMI, E.; HASANI, A.; IZUMO, S.; ARIMURA, K.; FARID, R.; OSAME, M. Differences in viral and host genetic risk factors for development of human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) – associated myelopathy/tropical spastic paraparesis between Iranian and Japanese HTLV-1 infected individuals. *Journal of General Virology.* v. 86, p. 773-781, 2005.

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

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, E. L.; LOPES, B. T.; MACHADO, L. F. A.; ISHAK, M. O. G.; ISHAK, R.; LEMOS, J. A. R.; VALLINOTO, A. C. R. Caracterização molecular do HTLV-1/2 em doadores de sangue em Belém, Estado do Pará: primeira descrição do subtipo

HTLV-2b na região Amazônica. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. v. 42, n. 3, p. 271-276, Mai/Jun. 2009.

SILVA, F.A.; MEIS, E.; DOBBIN, J.A.; OLIVEIRA, M.S.P. Adult T cell leukemia-lymphoma in Brasil: epidemiology, treatment and controversial aspects. *Revista Brasileira de Cancerologia*. v. 48, n. 4, p. 585-595, 2002.

SILVA, M.T.T.; HARAB, R.C.; LEITE, A.C.; SCHOR, D.; ARAUJO, A.; SERPA, J.A. Human T Lymphotropic Virus Type 1(HTLV-1) Proviral Load in Asymptomatic Carriers, HTLV-1 – Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis, and Other Neurological Abnormalities Associated with HTLV-1 Infection. *Clinical Infectious Diseases*. v. 44, n. 1, p. 689-92, March. 2007.

SOUZA, L.A.; LOPES, I.G.L.; MAIA, E.L.; AZEVEDO, V.N.; MACHADO, L.F.A.; ISHAK, M.O.G., ISHAK, R., VALLINOTO, A.C.R. Molecular characterization of HTLV-1 among patients with tropical spastic paraparesis/HTLV-1 associated myelopathy in Belém, Pará. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. v. 39, n.5, p. 504-506, Set/Out. 2006.

SOUZA, A.; PORTO, A.; SANTOS, S.B.; BASTOS, M.L.; CARVALHO, E.M. Influência do HTLV - I na incidência, resposta imune e manifestações clínicas de outras doenças infecciosas. *Gazeta Médica da Bahia*. v. 79, n. 1, p. 61-67, Jan/Dez. 2009.

SUBÍAS, G.S.; BARQUE, P.B.; BERINGUES, A.B.; RAMOS, E.R. Hiperinfección por *Strongyloides stercoralis* em um paciente com síndrome de imunodeficiência adquirida. *Anales de Medicina Interna (Madrid)*. v. 22, n. 3, p. 139-141, 2005.

TAVARES, W.; MARINHO, L.A.C. Infecção por vírus HTLV-I e HTLV-II. Rotinas de diagnósticos e tratamentos das doenças infecciosas e parasitárias. 2 ed. São Paulo: Atheneu, 2007. p. 615-618.

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

VALLINOTO, A.C.; ISHAK, R.; AZEVEDO, V.N.; VICENTE, A.C.P.; OTSUKI, K.; HALL, W W. Molecular epidemiology of human T-lymphotropic virus type II infection in Amerindian and urban populations of the Amazon region of Brazil. *Human Biology*. v. 74, p 633-644, 2002.

VALLINOTO, A.C.; MUTO, N.A.; PONTES, G.S.; MACHADO, L.F.; AZEVEDO, V.N.; DOS SANTOS, S.E.; RIBEIRO-DOS-SANTOS, A.K.; ISHAK, M.O.; ISHAK, R. Serological and molecular evidence of HTLV-I infection among Japanese immigrants living in the Amazon region of Brazil. *Jpn J Infect Dis*. v. 57, n.4, p. 156-9, 2004.

VALLINOTO, A.C.R.; PONTES, G.S.; MUTO, N.A.; LOPES, I.G.L.; MACHADO, L.F.A.; AZEVEDO, V.N.; CARVALHAES, F.A.P.L.; SANTOS, S.E.B.; ISHAK, R. Identification of human T-cell lymphotropic virus infection in a semi-isolated Afro Brazilian quilombo located in the Marajó Island (Pará, Brazil). *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz.* v. 101, n. 1, p. 103-105, 2006.

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

VEIT, A.T., MELLA, E.A.C., MELLA, S.E.J. Soroprevalência do Vírus Linfotrópico de Células T Humanas (HTLV1/2) em Indivíduos Doadores de Sangue do Hemocentro da Cidade de Maringá-Pr. *Arq. Ciênc. Saúde Unipar, Umuarama.* v.10, n.3, Set./Dez. 2006.

VELOSO, G.P.; PORTO, A.S.; MORAES, M. Hiperinfecção por *Strongyloides stercoralis*: relato de caso autopsiado. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.* v.41, n.4, p. 413-415, Jul./Ago. 2008.

VERONESI, R. HTLV e Doenças Associadas. In: VERONESI, R., FOCACCIA, R. *Tratado de Infectologia.* 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2002. p. 422-445.

WHO. REPORT from the Scientific Group on HTLV-I Infection and its Associated Diseases, convened by the Regional Office for the Western Pacific of the World Health Organization in Kagoshima, Japan, 10 – 15 December 1988. *Weekly Epidemiological Record.* v. 49, p. 382-383. 1989.

WOLFER, N. D.; HENEIINE, W.; CARR, J.K.; GARCIA, A.D.; SHANMUGAM, V.; TAMOUFE, U.; TORIMIRO, J.N.; PROSSER, A.T.; LEBRETON, M.; MPOUDI-NGOLE, E.; MCCUTCHAN, F.E.; BIRX, D.L.; FOLKS, T.M.; BURKE, D.S.; SWITZER, W.M. Emergence of unique primate T-lymphotropic viruses among central African bushmeat hunters. *Proc Natl Acad Sci U S A.* v. 102, p. 7994-9, 2005.

YAMAMOTO, J.H.; ABDALLA, M.; HIRATA, C.E.; KUBO, P.; OLIVALVES, E. Causes of uveitis in a tertiary Center in São Paulo city, Brazil. *Arq Bras Oftalmol.* v. 67, p. 139-45, 2004.

YDY, R. R. A.; FERREIRA, D.; SOUTO, F.J.D.; FONTES, C.J.F. Prevalência da infecção pelo vírus linfotrópico humano de células T - HTLV-1/2 entre puérperas de Cuiabá, Estado de Mato Grosso, 2006. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.* v.42, n.1, p. 28-32, Jan/Fev. 2009.

ZANINOVIC, V. Origins of T-cell leukaemia virus. *Nature.* v. 344, n. 299, Mar. 1990.

# APÊNDICES

## APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO-TCLE

Título: Prevalência de HTLV-1 e HTLV-2 em portadores de *Strongyloides stercoralis*, Pará, Brasil.

### Esclarecimentos sobre a Pesquisa

Sr (a) está sendo convidado (a) para participar voluntariamente desta pesquisa que tem como objetivo investigar a presença do vírus HTLV que pode está relacionada em portadores do verme *Strongyloides stercoralis*.

Caso você aceite participar, será coletado um pouco de sangue, onde serão tomados todos os cuidados necessários para que não haja complicações, durante e após a coleta. Posteriormente, nessa amostra de sangue, será investigada a presença do vírus, assim como o conhecimento dos tipos de HTLV presentes. A análise será realizada em laboratório especializado do NMT/UFPA. No momento da coleta o Sr(a) poderá ter algum desconforto quando receber uma picada para colher o sangue do seu braço. O material utilizado será todo descartável.

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

A pesquisa terá duração de dois anos, com término previsto para Março de 2012.

Suas respostas serão tratadas de forma anônima e confidencial, isto é, em nenhum momento será divulgado o seu nome em qualquer fase do estudo. Os dados coletados serão utilizados apenas NESTA pesquisa e os resultados divulgados em eventos e/ou revistas científicas.

Sua participação é voluntária, isto é, a qualquer momento você pode recusar-se a responder qualquer pergunta ou desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em relação com o pesquisador ou com a instituição.

Sua participação nesta pesquisa consistirá em responder as perguntas a serem realizada sob a forma de questionário. Não terá nenhum custo ou quaisquer compensações financeiras. O benefício relacionado à sua participação será de aumentar o conhecimento científico para a área da saúde.

Sr(a) receberá uma cópia deste termo onde consta celular/e-mail do pesquisador responsável, podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação. Desde já agradeço!

Consentimento:

Declaro que li e compreendi as informações sobre a pesquisa e estou de acordo em participar do estudo proposto, sabendo que dele poderei desistir a qualquer momento, sem sofrer qualquer punição ou constrangimento.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do sujeito / representante responsável

Belém, \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/2011.

\_\_\_\_\_  
Assinatura da testemunha

Belém, \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/2011

\_\_\_\_\_  
Assinatura do sujeito que colheu o TCLE

Belém, \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/2011.

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação nesse estudo.

---

**Samantha Assis de Aguiar**  
(Pesquisador responsável)

Endereço do pesquisador: Tv. Apinagés, 999. Aptº. 401. Belém –Pa,. Celular: (91) 99418288 / e-mail: samanthaassis@yahoo.com.br  
Ambulatório do Núcleo de Medicina Tropical - Av. Generalíssimo Deodoro, nº 92, Umarizal - fone:32016812.

APÊNDICE B - Prevalência de HTLV-1 e HTLV-2 em portadores de Strongyloides stercoralis, Pará, Brasil.

SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ  
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL

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

INFORMAÇÕES CADASTRAIS

NOME: \_\_\_\_\_ IDADE: \_\_\_\_\_ SEXO: F ( ) M ( )

ESTADO CIVIL: ( ) Solteiro(a) ( ) Casado(a)/Vive Junto ( ) Separado(a)/divorciado ( ) viúvo(a)

ETNIA: ( ) Branco ( ) Negro ( ) Indígena ( ) Asiático ( ) Pardo

PROFISSÃO/OCUPAÇÃO \_\_\_\_\_

ENDEREÇO: \_\_\_\_\_ BAIRRO: \_\_\_\_\_

CIDADE: \_\_\_\_\_ ESTADO: \_\_\_\_\_ TELEFONES: \_\_\_\_\_

PARENTESCO: \_\_\_\_\_ DATA DE NASC: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

INFORMAÇÕES CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS (Sim e Não)

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

INFORMAÇÕES SÓCIO-ECONÔMICAS

RENDA FAMILIAR: ( ) < QUE 1 SALÁRIO MÍNIMO ( ) 1 A 1,9 MÍNIMO ( ) DE 2 A 4,9 MÍNIMOS ( ) DE 5 A 10 MÍNIMOS ( ) > DE 10 MÍNIMOS.

ESCOLARIDADE: ( ) NÃO ALFABETIZADO ( ) ENSINO FUNDAMENTAL  
( ) ENSINO MÉDIO ( ) ENSINO SUPERIOR

# ANEXOS

ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Núcleo de Medicina Tropical NMT/UFPA



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

PARECER DE ÉTICA DE PROJETO DE PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

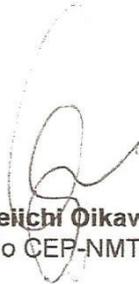
1. **Protocolo:** Nº050/2010-CEP/NMT
2. **Projeto de Pesquisa:** PREVALÊNCIA DE HTLV-1 E HTLV-2 EM PORTADORES DE STRONGYLOIDES STERCORALIS.
3. **Pesquisador Responsável:** Samantha Assis de Aguiar.
4. **Instituição / Unidade:** NMT/UFPA.
5. **Data de Entrada:** 13/10/2010.
6. **Data do Parecer:** 27/10/2010.

**PARECER**

O Comitê de Ética em Pesquisa do NMT/UFPA apreciou o protocolo em tela durante a reunião realizada no dia 27/10/2010. Considerando que foram atendidas as exigências da Resolução 196/96-CNS/MS, manifestou-se pela aprovação do parecer do relator.

Parecer: **APROVADO.**

Belém, 27 de outubro de 2010.

  
**Profº Teiichi Oikawa**  
Coordenador do CEP-NMT/UFPA.

ANEXO B – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário João de Barros Barreto da Universidade Federal do Pará



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ  
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JOÃO DE BARROS BARRETO  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP

## TERMO DE APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário João de Barros Barreto da Universidade Federal do Pará analisou o projeto de pesquisa intitulado **“Prevalência de HTLV-1 e HTLV-2 em portadores de Strongyloides Stercoralis”**, protocolo nº2800/10, sob a responsabilidade da pesquisadora Samantha Assis de Aguiar, orientação do *Prof. Dr. Evander de Jesus Oliveira Batista*, obtendo **APROVAÇÃO** na reunião do dia 30.12.10, por estar de acordo com a Resolução nº196/96 e suas complementares do Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde do Brasil.

Recomendamos a coordenação que mantenha atualizados todos os documentos pertinentes ao projeto.

Deverá ser encaminhado relatório semestral e, ao final, elaborado um relatório consolidado, incluindo os resultados finais da pesquisa, em prazo máximo de 60 (sessenta) dias, após a finalização da pesquisa.

Situação: *Aprovado.*

Belém, 30 de Dezembro de 2010.

  
Dr. João Soares Felício  
Coord. do Comitê de Ética em Pesquisa / HUJBB  
RAM: 4409

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa / HUJBB/UFGA